KUMAR
ABBAS
FAUSTO
ASTER

КУМАР
АББАС
ФАУСТО
АСТЕР

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

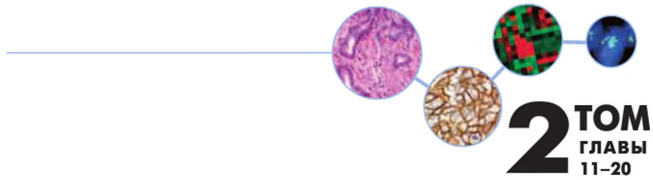
по Роббинсу и Котрану

2 ТОМ
ГЛАВЫ 11–20

SPHERA
ОГО

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану

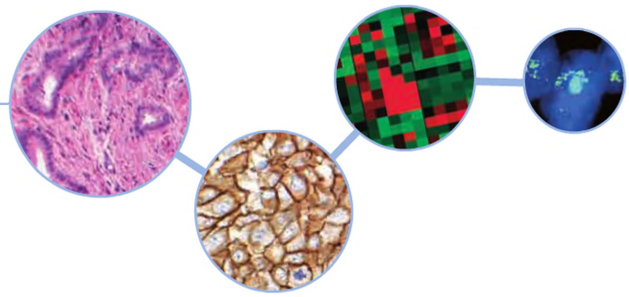


2 ТОМ
ГЛАВЫ 11–20

Robbins and Cotran

PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE

Eighth Edition



VINAY KUMAR, MBBS, MD, FRCPath
Alice Hogge and Arthur Baer Professor
Chairman, Department of Pathology
Executive Vice Dean, Division of Biologic Sciences and
The Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

ABUL K. ABBAS, MBBS
Professor and Chairman, Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

NELSON FAUSTO, MD
Professor and Chairman, Department of Pathology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

JON C. ASTER, MD, PhD
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

With Illustrations by
James A. Perkins, MS, MFA

SAUNDERS
ELSEVIER

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану

2 ТОМ
ГЛАВЫ 11–20

ВИНАЙ КУМАР
АБУЛЬ К. АББАС
НЕЛЬСОН ФАУСТО
ДЖОН К. АСТЕР

Перевод с английского

Москва
Логосфера
2016

УДК 616
ББК 48.3
К908

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**, авторы **Vinay Kumar, et al.,** 8th ed. (главы 11–20).
Перевод опубликован по контракту с издательством **Elsevier Inc.**

Научные редакторы перевода
Коган Евгения Александровна, доктор медицинских наук, действительный член Российского отделения Международной академии патологии, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»
Серов Роман Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России
Дубова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России
Павлов Константин Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России

Перевод с английского
Дубова Е.А. (главы 16–19), *Коган Е.А.* (глава 15), *Москвина Л.В.* (глава 20), *Певницкий Л.А.* (главы 11–14), *Павлов К.А.* (главы 16–19)

Иллюстрации
Джеймс А. Перкинс

Кумар, В.

К908 Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. В 3 т. Том 2: главы 11–20. — М.: Логосфера, 2016. — 616 с.; ил.; 21,6 см. — Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed. — ISBN 978-5-98657-053-2.

Данная книга — восьмое издание одного из самых популярных медицинских учебников в мире. Она содержит современные знания по патологии, представленные в полном объеме ведущими экспертами в этой области; раскрывает основные концепции и понятия в простой форме, обеспечивает читателя информацией о патологических основах заболеваний с клинико-морфологическими сопоставлениями, в т.ч. на основе последних достижений клеточной и молекулярной биологии. Как и в предыдущих изданиях, подробно обсуждаются нерешенные проблемы, чтобы привлечь читателя к поиску ответов. Данное издание переработано и дополнено, а некоторые главы изменены полностью. Учебник проиллюстрирован более чем 1600 цветными фотографиями, рисунками и таблицами, что упрощает освоение материала.

Книга предназначена как для студентов медицинских учебных заведений, так и для практикующих врачей.

УДК 616
ББК 48.3

Предупреждение. В полном соответствии с законом ни издатель, ни авторы не берут на себя ответственность за любой вред, причиненный лицам или собственности, возникший или каким-то образом связанный с использованием материалов, содержащихся в данном издании. Именно практикующий врач исходя из личного опыта и знаний несет ответственность за постановку диагноза, выбор максимально правильного способа лечения у конкретного больного, определение дозы назначаемого препарата, а также за соблюдение всех соответствующих мер безопасности.

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена или использована в любой форме и любыми способами, в электронном или печатном виде, включая фотокопирование, запись или др. без письменного разрешения издателя. За разрешением следует обращаться в Elsevier's Health Sciences Rights Department, Philadelphia, PA, USA; тел.: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 2393805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com. Запрос можно сделать в режиме online на сайте Elsevier (http://www.elsevier.com), выбрав в меню "Customer Support", затем "Obtaining Permissions".

ISBN 978-5-98657-053-2 (рус.) Том 2
ISBN 978-1-4160-3121-5 (англ.)

© Elsevier Inc., 2008
© ООО «Логосфера», перевод, оформление русского издания, 2016

С признательностью и любовью
к Раминде Кумар, Энн Аббас,
Энн Деленси, Эрин Мелоун

Оглавление

Авторы ix
Благодарности xi
Предисловие к юбилейному изданию xiii
Список сокращений xv
Краткие и полные названия биологических видов xix

ЧАСТЬ II Системная патология

11 Кровеносные сосуды 553
12 Сердце 601
13 Болезни лейкоцитов, лимфатических узлов, селезенки и тимуса 667
14 Болезни эритроцитов и геморрагические заболевания 725
15 Легкие 769
16 Голова и шея 837
17 Желудочно-кишечный тракт 865
18 Печень и желчные протоки 945
19 Поджелудочная железа 1013
20 Почки 1029
Предметный указатель П-1

Авторы

Charles E. Alpers, MD
Professor of Pathology, Adjunct Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Pathologist, University of Washington Medical Center, Seattle, WA

The Kidney

Douglas C. Anthony, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Pathology and Anatomical Sciences, University of Missouri, Columbia, MO

Peripheral Nerve and Skeletal Muscle;
The Central Nervous System

James M. Crawford, MD, PhD
Senior Vice President for Laboratory Services; Chair, Department of Pathology and Laboratory Medicine, North Shore–Long Island Jewish Health System, Manhasset, NY

Liver and Biliary Tract

Umberto De Girolami, MD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Neuropathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Peripheral Nerve and Skeletal Muscle;
The Central Nervous System

Lora Hedrick Ellenson, MD
Weill Medical College of Cornell University, Professor of Pathology and Laboratory Medicine; Attending Pathologist, New York Presbyterian Hospital, New York, NY

The Female Genital Tract

Jonathan I. Epstein, MD
Professor of Pathology, Urology, and Oncology; The Reinhard Professor of Urologic Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director of Surgical Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

The Lower Urinary Tract and Male Genital System

Robert Folberg, MD
Dean, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI; Chief Academic Officer, Beaumont Hospitals, Royal Oak, MI

The Eye

Matthew P. Frosch, MD, PhD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, C.S. Kubik Laboratory for Neuropathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Peripheral Nerve and Skeletal Muscle;
The Central Nervous System

Ralph H. Hruban, MD
Professor of Pathology and Oncology, The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

The Pancreas

Aliya N. Husain, MBBS
Professor, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

The Lung

Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD, PhD
Associate Professor of Pathology and Oncology, The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

The Pancreas

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Pathology and Dermatology, Sections of Dermatopathology and Soft Tissue Sarcoma Pathology, Faculty of Sarcoma Research Center, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

The Skin

Susan C. Lester, MD, PhD
Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Chief, Breast Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

The Breast

Mark W. Lingen, DDS, PhD
Associate Professor, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

Head and Neck

Chen Liu, MD, PhD
Associate Professor of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine; Director, Gastrointestinal and Liver Pathology, The University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

Liver and Biliary Tract

Anirban Maitra, MBBS
Associate Professor of Pathology and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Pathologist, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

Diseases of Infancy and Childhood;
The Endocrine System

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Children's Hospital Boston, Boston, MA

Infectious Diseases

Richard N. Mitchell, MD
Associate Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School; Director, Human Pathology, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Harvard Medical School; Staff Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock;
Blood Vessels;
The Heart

George F. Murphy, MD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Dermatopathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

The Skin

Edyta C. Pirog, MD
Associate Professor of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, New York Presbyterian Hospital-Weil Medical College of Cornell University; Associate Attending Pathologist, New York Presbyterian Hospital, New York, NY

The Female Genital Tract

Andrew E. Rosenberg, MD
Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School; Pathologist, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors

Frederick J. Schoen, MD, PhD
Professor of Pathology and Health Sciences and Technology, Harvard Medical School; Director, Cardiac Pathology and Executive Vice Chairman, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Blood Vessels;
The Heart

Arlene H. Sharpe, MD, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Chief, Immunology Research Division, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Infectious Diseases

Thomas Stricker, MD, PhD
Orthopedic Pathology Fellow, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

Neoplasia

Jerrold R. Turner, MD, PhD
Professor and Associate Chair, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

The Gastrointestinal Tract

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем участникам подготовки данного учебника.

В первую очередь выражаем благодарность всем соавторам, многие из которых работали над предыдущими изданиями, другие впервые участвовали в подобном проекте. Их участие повышает авторитет данной книги.

Многие коллеги работали над текстом различных глав, а также высказали полезные критические замечания по вопросам, в которых они являются экспертами. Среди них Michelle LeBeau, Jerry Krishnan, Julian Solway, Elyssa Gordon, Ankit Desai, Sue Cohen, Megan McNerney, Peter Pytel и Tony Chang (University of Chicago); Serdar Bulun (Northwestern University, Chicago); Steven Deeks, Sanjay Kakar, Zoltan Laszik, Scott Oakes, Jay Debnath и Michael Nystrom (University of California, San Francisco); Lundy Braun (Brown University) и Peter Byers (University of Washington); Frank Bunn, Jeffery Kutok, Helmut Rennke, Fred Wang, Max Loda и Mark Fleming (Harvard Medical School); Richard Aster (Milwaukee Blood Center and Medical College of Wisconsin). Особая благодарность доктору Raminder Kumar за обновление клинической информации и корректуру глав. Многие коллеги предоставили ценнейшие фотографии из своих коллекций.

Следует особо упомянуть людей, которые упорядочивали хаотичную деятельность авторов. Это Valerie Driscoll и Garcia Wilson (University of Chicago); Ana Narvaez (University of California, San Francisco); Seattle, Greg Lawrence, Joscelyn Rompogren, Stephanie Meleady-Brown и Jane Norris (University of Washington); Deborah Kutok и Muriel Goutas (Brigham and Women's Hospital). Beverly Shackelford (University of Texas Southwestern Medical School, Dallas) оказывала помощь одному из нас на протяжении 26 лет, поэтому заслуживает особой благодарности за координацию представления рукописей, корректуру многих из них и осуществление взаимосвязи между авторами и издателем. Без ее участия и пристального внимания к деталям нам намного труднее было бы работать над учебником.

Почти все графические и художественные работы в книге выполнены James Perkins, ассистентом профессора по медицинским иллюстрациям Rochester Institute of Technology. Его способность превращать сложные идеи в простые и эстетически выдержанные рисунки украсила книгу и повысила ее качество.

Благодарим всех сотрудников издательства Elsevier (W.B. Saunders), особенно Ellen Sklar, главного редактора, руководившую выпуском данной книги. William Schmitt, директор подразделения медицинских учебников, всегда оказывал нам поддержку и сейчас остается нашим близким другом. Наши благодарности также ответственному редактору Rebecca Gruliow и ответственному дизайнеру Ellen Zanolle. Мы не можем перечислить всех, но мы говорим им спасибо.

Работа над учебником легла тяжелой ношей на семьи авторов. Мы говорим спасибо нашим женам Raminder Kumar, Ann Abbas, Ann DeLancey и Erin Malone за их любовь и терпение.

В заключение выражаем глубокую признательность Jon Aster, который присоединился к нашей команде. Несмотря на наши различные точки зрения, партнерство оказалось полезным, поскольку в целом мы совпадаем в видении патологии как между собой, так и с профессорами Stanley Robbins и Ramzi Cotran.

Винай Кумар
Абуль К. Аббас
Нельсон Фаусто
Джон К. Астер

Предисловие к юбилейному изданию

Вы держите в руках 8-е издание учебника «Основы патологии заболеваний». Однако необходимо оглянуться на 50 лет назад, когда вышло первое издание данной книги под названием «Патологии с клиническими сопоставлениями»[1].

В предисловии к первому изданию Стенли Роббинс писал: «Изучение морфологии является только одной из сторон патологии. Наибольший вклад патология вносит в клиническую медицину. Интересы патолога распространяются не только на выявление структурных изменений, но и на определение их значения для клиники, т.е. на влияние этих изменений на функционирование клеток и тканей и в конечном счете на организм пациента. Патология как дисциплина не изолирована от больного человека. Более того, она создает базу для более глубокого понимания болезней, потому является основой клинической медицины. Вопросы *почему* и *как* так же важны, как и вопрос *что это*».

В соответствии с современными представлениями то, что было сказано Стенли Роббинсом еще в 1957 г., означает, что патология как наука изучает механизмы и морфологические изменения, возникающие при заболеваниях, и является инструментом (а в те времена единственным), позволяющим глубже проникнуть в патогенез заболеваний и установить клинико-морфологические корреляции.

За последние 50 лет это положение не изменилось и стало основополагающим принципом изложения материала в данном издании. Основное отличие заключается в том, что сегодня мы располагаем большим набором инструментов в дополнение к морфологии — это и молекулярная биология, и генетика, а также информатика и некоторые другие науки. Таким образом, в этом учебнике изложены молекулярные основы болезней человека с клинико-морфологическими сопоставлениями. Данное издание, как и все предшествующие, переработано и дополнено, а некоторые главы изменены полностью.

В главе 1 полностью изменена структура, чтобы включить в нее весь спектр вариантов ответа клеток на повреждение, в том числе адаптацию, сублетальные изменения и смерть клеток.

Глава 3, посвященная репарации ткани и заживлению ран, значительно переработана за счет включения новой информации о биологии стволовых клеток, о сигнальных путях роста и механизмах склероза.

В главе 5 переписана часть о молекулярной диагностике, отражающая достижения в технологии секвенирования ДНК. Добавлена информация о принципах расширенного генетического анализа при таких заболеваниях человека, как рак и сахарный диабет.

В главе 9 изменена структура в связи с возрастающим значением факторов окружающей среды в развитии и прогрессировании заболеваний человека.

Глава 17 также представлена абсолютно по-новому, в патогенез воспалительной болезни толстой кишки и карцином желудочно-кишечного тракта добавлен анализ новых маркеров.

В главу 22, посвященную болезням женской половой системы, добавлена информация о молекулярных механизмах развития рака, эндометриоза и преэклампсии.

Кроме того, в новое издание добавлено множество фотографий и схем, а значительная часть прежних иллюстраций улучшена с помощью цифровых технологий.

Везде, где это уместно при обсуждении патогенеза и патофизиологии, мы добавили информацию о новых

[1] Первые три издания вышли под этим названием, поэтому 8-е издание учебника фактически является 11-м.

открытиях, позволяющих лучше понять механизмы болезни. Как и в предыдущих изданиях, мы не стали избегать обсуждения нерешенных проблем, поскольку твердо убеждены, что это будет поощрять читателя к поиску ответа.

Несмотря на значительные изменения структуры издания, наши цели остаются теми же, что были поставлены еще Роббинсом и Котраном:

- При обсуждении патологических процессов и заболеваний интегрировать новейшую информацию как по структурным, так и по молекулярным изменениям.
- Излагать информацию в виде логических стереотипных последовательностей, способствующих восприятию, пониманию и запоминанию.
- Сохранить разумный объем книги, но обеспечить адекватное обсуждение важных патологических процессов и заболеваний.
- Перенести центр тяжести на точное использование терминов, что помогает в длительном и изнурительном изучении патологических процессов и болезней.
- Сделать учебник главной книгой не только для студентов медицинских учебных заведений, но и для лиц, интересующихся этой областью медицины, которые смогут найти необходимые подробности и глубокий анализ.

Нам неоднократно повторяли, что особая ценность данного учебника в том, что он не устаревает. Мы постарались сохранить эту особенность, включив в него новую литературу. Однако было решено оставить старые классические данные, которые могут служить первоисточниками для заинтересованного читателя.

Поскольку мы живем в эпоху цифровых технологий, становится возможным получать информацию online для тех, кто обладает печатной версией учебника. Особенно интересно изучать online клинические случаи, описание которых ранее было опубликовано в виде отдельного приложения Interactive Case Study Companion, изданного В. Кумаром в соавторстве с Х. Хаглером и Н. Шнайдер (University of Texas Southwestern Medical School, Dallas). Приложение рассчитано на углубленное изучение и закрепление знаний студентами. Цифровые микроскопические изображения позволяют рассматривать необходимые элементы при различных увеличениях.

В подготовке данного издания принимал участие новый соавтор — Джон К. Астер. Все соавторы высказывали критические замечания и участвовали в редактировании каждой главы, чтобы обеспечить единообразие стиля и формы изложения материала.

Мы надеемся, что нам удалось обеспечить читателя знаниями основ медицины, а также удовлетворить их интерес к более глубокому изучению, чем это предлагается в обычных учебниках.

Винай Кумар
Абуль К. Аббас
Нельсон Фаусто
Джон К. Астер

Список сокращений

В алфавитном порядке английского языка

α_1-AT-Z	α_1-antitrypsin	α_1-антитрипсин
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibodies	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ATRA	all-trans retinoic acid	полностью-*транс*-ретиноевая кислота
BMP	bone morphogenetic protein	костный морфогенетический белок
В-ОЛЛ		В-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома
c-ANCA	cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies	цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	трансмембранный регулятор кистозного фиброза
COX	cyclooxygenase	циклооксигеназа
EAEC	enteroaggregative *E. coli*	энтероагрегативная *E. coli*
EBV	Epstein–Barr virus	вирус Эпштейна–Барр
EGFR	epidermal growth factor receptor	рецептор эпидермального фактора роста
EHEC	enterohemorrhagic *E. coli*	энтерогеморрагическая *E. coli*
EIEC	enteroinvasive *E. coli*	энтероинвазивная *E. coli*
ETEC	enterotoxigenic *E. coli*	энтеротоксигенная *E. coli*
FGFR	fibroblast growth factor receptor	рецептор фактора роста фибробластов
FH_4	tetrahydrofolic acid	тетрагидрофолиевая кислота
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
GPI	glycosylphosphatidylinositol	гликозилфосфатидилинозитол
GWAS	genome wide association studies	исследование полногеномных ассоциаций
H_2O_2	hydrogen peroxide	пероксид водорода
HAV	hepatitis A virus	вирус гепатита А
Hb	hemoglobin	гемоглобин
HBV	hepatitis B virus	вирус гепатита В
HCV	hepatitis C virus	вирус гепатита С
HDV	hepatitis D virus	вирус гепатита D
HEV	hepatitis E virus	вирус гепатита Е
HGV	hepatitis G virus	вирус гепатита G
HIF	hypoxia-inducible factor	гипоксия-индуцибельный фактор
HJV	hemojuvelin	гемоювелин
HLA	human leukocyte antigen	лейкоцитарный антиген человека
HNPCC	hereditary nonpolyposis colon cancer	наследственный неполипозный рак толстой кишки
HPV	human papillomavirus	вирус папилломы человека
HTLV	human T-cell leukemia virus	вирус Т-клеточной лейкемии человека

IFN	interferon	интерферон
Ig	immunoglobulin	иммуноглобулин
IL	interleukin	интерлейкин
IPEX	immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linkage	иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия, сцепленные с Х-хромосомой
KSHV	Kaposi sarcoma herpes virus	герпес-вирус саркомы Капоши
LMP-1	latent membrane protein-1	латентный мембранный белок 1
LPS	lipopolysaccharide	липополисахарид
MALT	mucosa-associated lymphoid tissues	лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
MHC	major histocompatibility complex	главный комплекс гистосовместимости
MMP	matrix metalloproteinase	матриксная металлопротеиназа
MPO-ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibodies, directed against myeloperoxidase	антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе
N^5-метил-FH_4	N^5-methyltetrahydrofolic acid	N^5-метилтетрагидрофолиевая кислота
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NF-κB	nuclear factor kappa B	ядерный фактор каппа В
NK-клетки	natural killer cells	естественные клетки-киллеры
NO	nitric oxide	оксид азота
NPM	nucleophosmin	нуклеофозмин
p-ANCA	perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies	перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
PanIN	pancreatic intraepithelial neoplasias	панкреатическая интраэпителиальная неоплазия
PAS	periodic acid-Schiff	шифф-йодная кислота
PDC-E2	E2 component of the piruvate dehydrogenase complex	компонент Е2 пируватдегидрогеназного комплекса
PDGF	platelet-derived growth factor	тромбоцитарный фактор роста
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor α	рецептор тромбоцитарного фактора роста
PECAM-1	platelet endothelial cell adhesion molecule-1	тромбоцитарная молекула адгезии эндотелиальных клеток 1
pH		водородный показатель
PIGA	phosphatidylinositol glycan complementation group A	фосфатидилинозитолгликан группы А
PR3-ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibodies, directed against proteinase 3	антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand	лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В
RAR	retinoic acid receptor	рецептор ретиноевой кислоты
TfR2	transferrin receptor 2	рецептор трансферрина 2-го типа
TGF	transforming growth factor	трансформирующий фактор роста
TIMP	tissue inhibitor of matrix metalloproteinases	тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
TLR	*Toll*-like receptor	*Toll*-подобный рецептор
TNF	tumor necrosis factor	фактор некроза опухолей
Т-ОЛЛ		Т-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома
UGT	uridine diphosphate–glucuronyltransferase	уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1
VEGF	vascular endothelial growth factor	сосудистый эндотелиальный фактор роста
WF	Willebrand factor	фактор Виллебранда

В алфавитном порядке русского языка

АВ	атриовентрикулярный
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
БМК	базальная мембрана клубочка
БПГН	быстропрогрессирующий гломерулонефрит
ВБК	воспалительная болезнь кишечника
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКМ	внеклеточный матрикс
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГИСО	гастроинтестинальная стромальная опухоль
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ГМГ-КоА	гидроксиметилглутарил-кофермент А
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГТФаза	гуанозинтрифосфатаза
ГУС	гемолитико-уремический синдром
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИТП	иммунная тромбоцитопеническая пурпура
ИФЛ	идиопатический фиброз легких
кб	килобаза
кДа	килодальтон
КК-МВ	МВ-фракция креатинкиназы
КОЕ	колониеобразующая единица
КСК	кроветворные стволовые клетки
ЛГ	легочная гипертензия
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МДС	миелодиспластический синдром
МЛЛ	мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома
МПГН	мембранопролиферативный гломерулонефрит
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НАП	наследственный аденоматозный полипоз
НИП	неспецифическая интерстициальная пневмония
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НЯК	неспецифический язвенный колит
ОАП	открытый артериальный проток
ОЛЛ	острая лимфобластная лейкемия/лимфома
ОМЛ	острая миелоидная лейкемия
ОПЛ	острое повреждение легких
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ПРУП	пневмокониоз работников угольной промышленности
ПСВХ	прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
СА	синоатриальный
СКВ	системная красная волчанка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СРК	синдром раздраженного кишечника
т-МДС	миелодиспластический синдром, развившийся после химио- или радиотерапии
ТОРС	тяжелый острый респираторный синдром
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФСГС	фокальный сегментарный гломерулосклероз
ХЛЛ	хроническая лимфоцитарная лейкемия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма/электрокардиография

Краткие и полные названия биологических видов

A. actinomycetemcomitans	*Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*
A. duodenale	*Ancylostoma duodenale*
A. flavus	*Aspergillus flavus*
A. fumigatus	*Aspergillus fumigatus*
A. lumbricoides	*Ascaris lumbricoides*
A. phalloides	*Amanita phalloides*
B. burgdorferi	*Borrelia burgdorferi*
B. dermatitidis	*Blastomyces dermatitidis*
B. henselae	*Bartonella henselae*
B. quintana	*Bartonella quintana*
C. albicans	*Candida albicans*
C. burnetii	*Coxiella burnetii*
C. difficile	*Clostridium difficile*
C. diphtheriae	*Corynebacterium diphtheriae*
C. elegans	*Caenorhabditis elegans*
C. hominis	*Cryptosporidium hominis*
C. immitis	*Coccidioides immitis*
C. neoformans	*Cryptococcus neoformans*
C. parvum	*Cryptosporidium parvum*
C. perfringens	*Clostridium perfringens*
C. pneumoniae	*Chlamydia pneumoniae*
C. sinensis	*Clonorchis sinensis*
D. latum	*Diphyllobothrium latum*
E. coli	*Escherichia coli*
E. histolytica	*Entamoeba histolytica*
E. vermicularis	*Enterobius vermicularis*
F. hepatica	*Fasciola hepatica*
G. duodenalis	*Giardia duodenalis*
G. intestinalis	*Giardia intestinalis*
G. lamblia	*Giardia lamblia*
H. capsulatum	*Histoplasma capsulatum*
H. heilmannii	*Helicobacter heilmannii*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
H. nana	*Hymenolepsis nana*
H. pylori	*Helicobacter pylori*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. monocytogenes	*Listeria monocytogenes*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
N. duodenale	*Necator duodenale*
O. sinensis	*Opisthorchis sinensis*
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. falciparum	*Plasmodium falciparum*
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
P. jiroveci	*Pneumocystis jiroveci*
P. pneumoniae	*Pneumococcus pneumoniae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. cerevisiae	*Saccharomyces cerevisiae*
S. dysenteriae	*Shigella dysenteriae*
S. enteritidis	*Salmonella enteritidis*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. faecalis	*Streptococcus faecalis*
S. paratyphi	*Salmonella paratyphi*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. typhi	*Salmonella typhi*

S. viridans	*Streptococcus viridans*
T. cruzi	*Trypanosoma cruzi*
T. pallidum	*Treponema pallidum*
T. solium	*Taenia solium*
T. trichiura	*Trichuris trichiura*
T. whippelii	*Tropheryma whippelii*
V. cholerae	*Vibrio cholerae*
V. parahaemolyticus	*Vibrio parahaemolyticus*
Y. enterocolitica	*Yersinia enterocolitica*
Y. pestis	*Yersinia pestis*
Y. pseudotuberculosis	*Yersinia pseudotuberculosis*

Часть II

Системная патология

11

Кровеносные сосуды

Структура и функции кровеносных сосудов 554
Развитие, рост и ремоделирование сосудов 555
Врожденные аномалии 556
Клетки сосудистой стенки и их ответ на повреждение 556
Гипертензия сосудистого происхождения 559
Патология сосудов при гипертензии 562
Артериосклероз 563
Атеросклероз 563
Аневризма и расслоение 574
Аневризма брюшной аорты 576
Аневризма грудной аорты 577
Расслоение аорты 577
Васкулит 579
Неинфекционный васкулит 581
Инфекционный васкулит 588
Феномен Рейно 588
Вены и лимфатические сосуды 589
Варикозное расширение вен 589
Тромбофлебит и флеботромбоз 589
Синдромы верхней и нижней полых вен 590
Лимфангиит и лимфедема 590
Опухоли 591
Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования 591
Опухоли промежуточной степени злокачественности 594
Злокачественные опухоли 596
Патология, связанная с вмешательствами на сосудах 597
Ангиопластика и стентирование 597
Протезирование сосудов 598

Среди всех болезней человека заболевания сосудов и их последствия обусловливают наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности. Клинически значимые поражения, как правило, относятся к артериям, но также распространены и болезни вен. В основе сосудистой патологии лежат два основных механизма: (1) *сужение* (*стеноз*) *или полное закрытие просвета сосуда*, развивающиеся постепенно (например, в результате атеросклероза) либо происходящие внезапно (в частности, вследствие тромбоза или эмболии); (2) *ослабление стенки сосуда*, приводящее к его расширению или разрыву.

В этой главе сначала будут описаны важнейшие структурные и функциональные характеристики кровеносных сосудов, что позволит лучше понять связь патологических изменений и заболеваний.

Структура и функции кровеносных сосудов

Во всех отделах сосудистой системы общее строение и клеточный состав кровеносных сосудов одинаковы, однако некоторые свойства сосудов варьируют в зависимости от функциональных особенностей, определяемых локализацией сосудов (рис. 11.1). Для противостояния пульсирующему току крови и ее более высокому давлению в артериях их стенка обычно толще, чем стенки вен. Толщина стенки артерий уменьшается по мере уменьшения их калибра, однако соотношение между толщиной стенки и диаметром просвета сосуда при этом становится бóльшим.

Основные компоненты стенки кровеносных сосудов — эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и внеклеточный матрикс (ВКМ), состоящий из эластина, коллагена и гликозаминогликанов. В крупных сосудах, особенно в артериях, четко различаются три концентрических слоя: *интима* (внутренний слой), *медиа* (средний слой) и *адвентиция* (наружный слой). В нормальных артериях интима состоит из одного слоя эндотелиальных клеток с минимальным количеством подлежащей субэндотелиальной соединительной ткани. Интима отделена от медии плотным эластическим слоем, называемым *внутренней эластической мембраной*. Гладкомышечные клетки медии, расположенные вблизи просвета сосуда, получают кислород и питательные вещества путем их прямой диффузии из крови, чему способствуют отверстия во

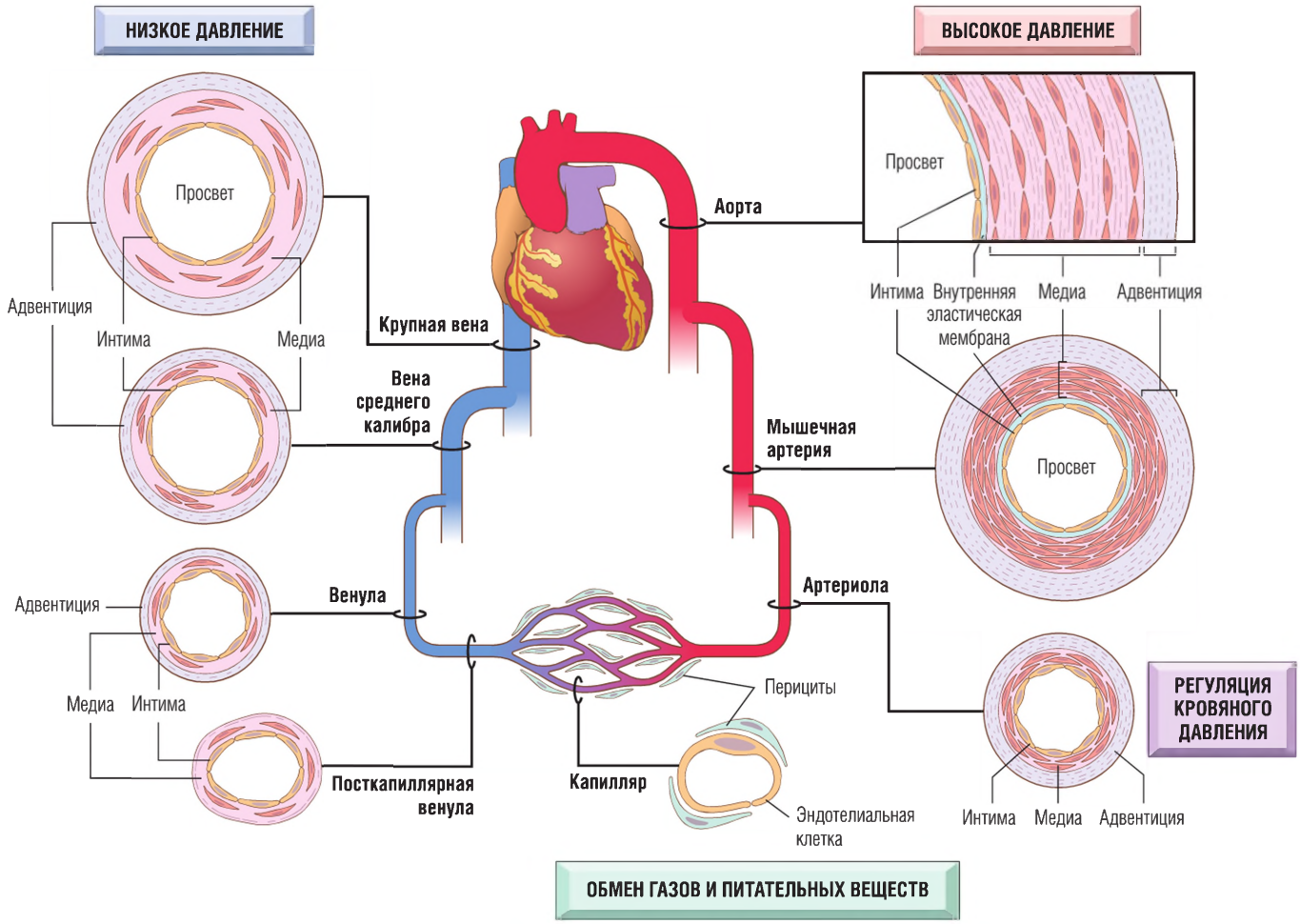


РИС. 11.1 Регионарная специализация сосудистой системы. Общая организация сосудистой системы одинакова для всех органов и тканей, но толщина и строение различных слоев сосудистой стенки варьируют в зависимости от гемодинамических сил и особенностей тканей.

внутренней эластической мембране. Однако в крупных сосудах и сосудах среднего калибра одной лишь диффузии из просвета сосуда недостаточно для питания наружных слоев медии. Эти участки получают питание за счет артериол, берущих начало вне данного сосуда (так называемых *vasa vasorum*, буквально — «сосуды сосудов») и проходящих в наружном слое медии (равном ее половине или двум третям). Снаружи медию большинства артерий ограничивает четко выраженная *наружная эластическая мембрана*. Поверх этой пластинки располагается адвентиция, состоящая из соединительной ткани, в которой присутствуют нервные волокна и *vasa vasorum*.

Артерии можно разделить на 3 типа, взяв за основу их калибр и структурные особенности: (1) *крупные артерии* (эластические), включая аорту, ее крупные ветви (безымянную, подключичную, общую сонную и подвздошную), ствол и ветви легочной артерии; (2) *артерии среднего калибра* (мышечные), в т.ч. другие ветви аорты (например, коронарные и почечные артерии); (3) *мелкие артерии* (диаметром менее 2 мм) и *артериолы* (диаметром от 20 до 100 мкм) в тканях и паренхиме органов.

Количество и конфигурация основных компонентов артериальной системы различаются между собой вследствие местной адаптации к механическим и метаболическим факторам. Эти структурные вариации свойственны главным образом медии и ВКМ. В крупных артериях медиа богата эластическими волокнами, что дает возможность таким сосудам, как аорта, расширяться во время систолы и возвращаться к исходному диаметру во время диастолы, тем самым проталкивая кровь через периферическую сосудистую систему. С годами аорта и крупные сосуды утрачивают свою эластичность и расширяются не так легко, как прежде, особенно при повышении кровяного давления. Артерии пожилых людей часто становятся более извилистыми и расширенными (*эктатическими*).

В мышечных артериях медиа состоит преимущественно из циркулярно или спирально расположенных гладкомышечных клеток. В артериях этого типа и артериолах (*см.* далее) регионарный кровоток и кровяное давление регулируются изменением просвета сосудов, которое происходит за счет сокращения гладкомышечных клеток (*вазоконстрикция*) или их расслабления (*вазодилатация*). Эти процессы контролируются вегетативной нервной системой, а также местными метаболическими факторами и клеточными взаимодействиями. Поскольку сопротивление трубки току жидкости обратно пропорционально четвертой степени ее диаметра (т.е. уменьшение диаметра трубки в 2 раза повышает ее сопротивление току жидкости в 16 раз), небольшое изменение просвета мелких артерий, обусловленное структурным нарушением или вазоконстрикцией, способно дать резко выраженный эффект. Таким образом, физиологическое сопротивление кровотоку создают в основном артериолы.

Капилляры — это сосуды, просвет которых приблизительно равен диаметру эритроцита (7–8 мкм). Капилляры выстланы эндотелиальными клетками и лишены медии. Суммарно капилляры имеют очень большую площадь поперечного сечения, и скорость кровотока в капиллярах очень низкая. Тонкая стенка капилляров и медленный ток жидкости создают идеальные условия для эффективного обмена между кровью и тканями веществами, способными к диффузии. Поскольку нормальная функция тканей зависит от их снабжения кислородом через кровеносные сосуды, а диффузия кислорода в солидные ткани на расстояние свыше ≈ 100 мкм неэффективна [1], капиллярная сеть большинства тканей чрезвычайно развита. Метаболически высокоактивные ткани, например миокард, имеют наиболее высокую плотность капилляров.

Кровь из капиллярного ложа вначале поступает в посткапиллярные венулы, а затем последовательно протекает через мелкие вены, вены среднего калибра и крупные вены. При многих типах воспаления выход жидкости из сосудистого русла и экссудация лейкоцитов происходят преимущественно в посткапиллярных венулах (*см.* главу 2).

По сравнению с артериями вены имеют больший диаметр, просвет вен шире, стенка тоньше (*см.* рис. 11.1). Все это делает вены предрасположенными к неравномерному расширению, сдавливанию, пенетрации опухолями и воспалительным процессам. В целом венозная система обладает большой емкостью — ≈ 65% общего объема крови находится в венах. Обратный ток крови в венах предотвращают венозные клапаны в конечностях, где ток крови должен преодолеть силу тяжести.

Лимфатические сосуды представляют собой тонкостенные, выстланные эндотелием каналы, которые выполняют функцию дренажной системы для возврата интерстициальной жидкости и воспалительных клеток в кровь. Лимфатические сосуды часто служат путем распространения заболеваний: по этим сосудам бактерии и опухолевые клетки попадают в отдаленные участки организма.

Патологические поражения затрагивают сосуды определенного размера, но различных локализаций и типов. Так, атеросклероз поражает эластические и мышечные артерии, при гипертензии вовлекаются не мышечные артерии большого калибра и артериолы, а специфические типы васкулита захватывают различные сегменты сосудистой системы.

Развитие, рост и ремоделирование сосудов

Образование и ремоделирование кровеносных сосудов (*см.* главу 3) характеризуют 3 основных процесса [1]:

- *васкулогенез* — образование *de novo* кровеносных сосудов в период эмбриогенеза. Гемангиобластные ангиогенные клетки-предшественники развиваются и мигрируют в места васкуляризации. Там они дифференцируются в эндотелиальные клетки, которые объединяются, образуя примитивное сосудистое сплетение. С течением времени и под влиянием местных генетических, метаболических и гемодинамических факторов эта

сеть клеток трансформируется (в результате удаления и/или укрупнения сосудов) в окончательно сформированную сосудистую систему [2, 3]. Основными факторами роста, которые участвуют в этом процессе, являются различные изоформы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Для последующей стабилизации эндотелиальной трубки в ходе развития, а также индукции неподвижности эндотелиальных клеток необходимо участие перицитов и гладкомышечных клеток — процессы, в которых происходит связывание ангиопоэтина 1 с рецепторами Tie2 эндотелиальных клеток;

- *ангиогенез* (или *неоваскуляризация*) — процесс новообразования сосудов в зрелом организме;
- *артериогенез* — ремоделирование (трансформация) артерий в ответ на постоянно изменяющееся кровяное давление или кровоток. Артериогенез обусловлен взаимодействием факторов, продуцируемых эндотелиальными и гладкомышечными клетками [4].

Врожденные аномалии

Различные анатомические варианты кровоснабжения тканей и органов, редко сопровождающиеся симптомами, могут иметь существенное значение при хирургических вмешательствах, когда сосуд можно случайно повредить из-за его необычной локализации. Типы коронарного кровоснабжения также крайне важны для кардиохирурга или кардиолога-интервенциониста [5, 6]. Особое значение имеют три врожденные сосудистые аномалии, хотя встречаются они не слишком часто:

- *аневризмы, возникающие во время васкулогенеза* (*мешковидные аневризмы*). Наблюдаются в сосудах головного мозга; в случае разрыва аневризмы возможно фатальное внутричерепное кровоизлияние (*см.* главу 28);
- *артериовенозные фистулы*. Представляют собой аномальные соединения артерий с венами в обход промежуточных капилляров. Чаще всего относятся к дефектам васкулогенеза, однако могут возникать в результате разрыва аневризмы артерии в близлежащую вену, вследствие травмы с повреждением вены и артерии или воспалительного некроза соседних сосудов. Искусственно создаваемые артериовенозные фистулы используют для получения сосудистого доступа при постоянном гемодиализе. Как и в случае аневризм, возникающих во время васкулогенеза, разрыв артериовенозных фистул служит причиной внутричерепного кровоизлияния [7]. Большие или обширные артериовенозные фистулы приобретают клиническое значение в результате шунтирования крови из артерий в вены, что вынуждает сердце выбрасывать дополнительный объем крови. В связи с этим может возникнуть выраженная сердечная недостаточность;
- *фиброзно-мышечная дисплазия*. Представляет собой местное неравномерное утолщение стенки крупных и среднего калибра мышечных артерий, включая почечные, сонные, висцеральные и позвоночные сосуды. Причина данной аномалии неизвестна, однако возможно, что она связана с васкулогенезом. У ближайших родственников таких индивидов частота возникновения этой патологии повышена. Слои стенки сосуда неравномерно утолщаются за счет гиперплазии и фиброза интимы и медии, что приводит к сужению просвета сосудов и может стать причиной вазоренальной артериальной гипертензии (*см.* главу 20). Сосудистые выпячивания (*аневризмы*) могут возникать в сегментах сосуда, где медиа истончена, а в некоторых случаях может произойти разрыв сосуда. Фиброзно-мышечная дисплазия может проявиться в любом возрасте, хотя чаще она встречается у молодых женщин. Не отмечено связи этой патологии с применением оральных контрацептивов или нарушениями экспрессии половых гормонов [8].

Клетки сосудистой стенки и их ответ на повреждение

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки как основные компоненты стенок кровеносных сосудов играют центральную роль в их биологии и патологии. В связи с этим, прежде чем приступить к обсуждению специфических заболеваний сосудов, кратко опишем функции этих клеток.

Эндотелиальные клетки. Эндотелий имеет первостепенное значение для поддержания гомеостаза сосудистой стенки и нормального кровотока. Эндотелиальные клетки содержат тельца Вейбеля–Паладе — внутриклеточные мембраносвязанные органеллы, накапливающие фактор Виллебранда (*см.* главу 4). Для идентификации эндотелиальных клеток иммуногистохимическим методом можно использовать антитела к фактору Виллебранда и/или тромбоцитарной молекуле адгезии эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1) или CD31 — белок, локализованный в соединениях между эндотелиальными клетками.

Сосудистый эндотелий представляет собой мультифункциональную ткань, обладающую многими синтетическими и метаболическими свойствами. Некоторые проявления этих свойств экспрессируются конститутивно на базовом уровне и существенны для сохранения сосудистого гомеостаза (табл. 11.1). Так, эндотелиальные клетки поддерживают нетромботическое состояние на границе раздела кровь–ткань (пока свертывание не станет необходимым в результате повреждения; *см.* главу 4), модулируют сосудистое сопротивление, метаболизируют гормоны, регулируют воспаление и влияют на рост клеток других типов, в особенности гладкомышечных клеток. В основном соединения между эндотелиальными клетками обладают значительной степенью непроницаемости. Однако плотные контакты эндотелиальных клеток могут

ТАБЛИЦА 11.1 Функции эндотелиальных клеток

Обеспечение барьера проницаемости сосудов
Продукция противосвертывающих, антитромботических и фибринолитических регуляторов
Простагландин I_2
Тромбомодулин
Гепариноподобные молекулы
Активатор плазминогена
Продукция протромботических молекул
Фактор Виллебранда
Тканевый фактор
Ингибитор активатора плазминогена
Образование внеклеточного матрикса
Коллаген
Протеогликаны
Модуляция кровотока и сосудистой реактивности
Вазоконстрикторы (эндотелин, ангиотензинпревращающий фермент)
Вазодилататоры (оксид азота, простагландин I_2)
Регуляция воспаления и иммунитета
IL-1, IL-6, хемокины
Молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM, E-селектин, P-селектин)
Антигены гистосовместимости
Регуляция клеточного роста
Стимуляторы роста (PDGF, КСФ, FGF)
Ингибиторы роста (гепарин, TGF-β)
Окисление ЛПНП

FGF — фактор роста фибробластов; ICAM — молекулы межклеточной адгезии; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1; КСФ — колониестимулирующий фактор; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

«разрыхляться» под влиянием гемодинамических факторов (например, высокого кровяного давления) и/или вазоактивных агентов (в частности, гистамина при воспалении), что приводит к переполнению прилегающих тканей электролитами и белками. При воспалении даже лейкоциты могут проскальзывать между соседними эндотелиальными клетками (*см.* главу 2).

Хотя эндотелиальные клетки имеют много общих свойств, популяции эндотелиальных клеток, выстилающих различные части сосудистого дерева, имеют разные наборы сигналов транскрипции (например, при сравнении крупных сосудов с капиллярами, артерий с венами) [9]. Существует также значительная фенотипическая вариабельность, зависимая от специфичности анатомического участка. Так, эндотелиальные клетки синусоидов печени и почечных клубочков имеют пористую структуру, облегчающую фильтрацию, тогда как эндотелиальные клетки центральной нервной системы (вместе с периваскулярными клетками) создают непроницаемый барьер между тканями головного мозга и кровью.

Структурно интактные эндотелиальные клетки реагируют на различные патофизиологические стимулы, регулируя свои обычные (конститутивные) функции и экспрессируя вновь приобретенные (индуцибельные) свойства. Этот процесс называют *активацией эндотелия* (рис. 11.2) [10, 11]. Индукторами активации эндотелия служат цитокины и продукты бактерий, вызывающие воспаление и септический шок (*см.* главу 2); гемодинамический стресс и липидные продукты, играющие важную роль в патогенезе атеросклероза (*см.* далее); конечные продукты гликозилирования, имеющие значение при сахарном диабете (*см.* главу 24), а также вирусы, компоненты системы комплемента и гипоксия. В свою очередь, активированные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии (*см.* главу 2), продуцируют цитокины и хемокины, факторы роста, вазоактивные молекулы, вызывающие сужение или расширение сосудов, молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC), прокоагулянты и антикоагулянты и другие разнообразные биологически активные продукты. Эндотелиальные клетки влияют на вазореактивность подлежащих гладкомышечных клеток, продуцируя как релаксирующие факторы (например, оксид азота), так и контрактильные факторы (например, эндотелин) [12]. Нормальная функция эндотелия характеризуется балансом этих реакций.

Дисфункция эндотелия — это изменение фенотипа, нарушающее вазореактивность или индуцирующее изменения поверхности, которая становится тромбогенной или аномально адгезивной для воспалительных клеток. Дисфункция эндотелия ответственна, по крайней мере частично, за инициацию тромбообразования, атеросклероз и сосудистые поражения, связанные с гипертензией и другими заболеваниями. Некоторые формы дисфункции эндотелия развиваются быстро (в

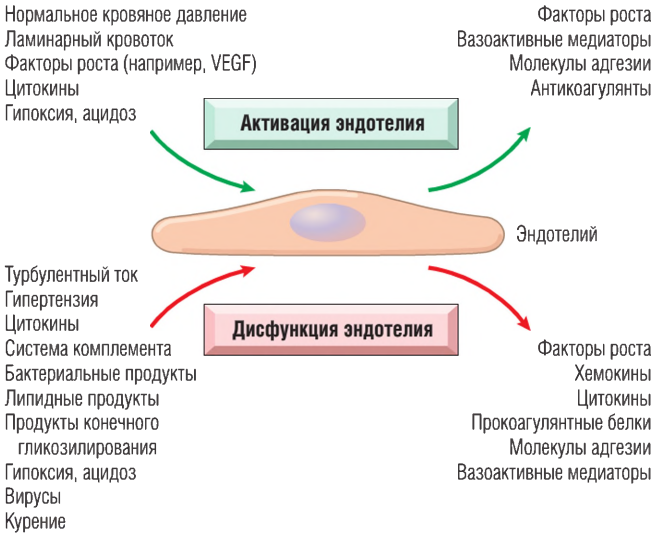


РИС. 11.2 Реакция эндотелиальных клеток на факторы окружающей среды. Некоторые стимулы (например, ламинарный кровоток и постоянный уровень факторов роста) обусловливают стабильную активацию эндотелиальных клеток, поддерживающую нетромботическое состояние поверхности раздела сред при соответствующем тонусе гладкомышечных клеток. Патогенные медиаторы или избыточная стимуляция, осуществляемая нормальными физиологическими факторами (в частности, повышенный уровень воспалительных цитокинов), вызывают дисфункцию эндотелия. VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

течение нескольких минут), обратимы и не зависят от синтеза новых белков, а именно сокращение эндотелиальных клеток, индуцированное гистамином и другими вазоактивными медиаторами, вызывающими разрывы эндотелия венул (*см.* главу 2). Другие изменения, заключающиеся в нарушениях экспрессии генов и синтеза белков, развиваются в течение нескольких часов и даже суток.

Гладкомышечные клетки. Эти клетки составляют преобладающий клеточный компонент медии сосудистой стенки и играют важную роль в нормальной репарации сосудов и патологических процессах, таких как атеросклероз. Гладкомышечные клетки способны пролиферировать при соответствующей стимуляции. Они также синтезируют коллаген, эластин и протеогликаны ВКМ, продуцируют факторы роста и цитокины. Гладкомышечные клетки ответственны за сужение и расширение сосудов в ответ на физиологические и фармакологические стимулы.

Регуляторами миграционной и пролиферативной активности гладкомышечных клеток служат промоторы и ингибиторы роста. К промоторам относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эндотелин-1, тромбин, фактор роста фибробластов, интерферон (IFN) γ и интерлейкин (IL) 1. К числу ингибиторов относятся гепарансульфат, оксид азота и трансформирующий фактор роста β (TGF-β). Другими регуляторами являются компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, ангиотензин II), катехоламины, рецепторы эстрогенов и остеопонтин, компонент ВКМ [13].

Утолщение интимы — стереотипная реакция организма на повреждение сосудов. Повреждение сосудов (с утратой эндотелия или только с его дисфункцией) стимулирует рост гладкомышечных клеток и синтез связанного с ними матрикса, что приводит к утолщению интимы. Восстановление поврежденных сосудов аналогично процессу заживления других поврежденных тканей (*см.* главу 3). В сосудах этот процесс ведет к образованию *неоинтимы*. В процессе заживления эндотелиальные клетки, заполняющие участки слущивания, мигрируют из соседних неповрежденных участков либо образуются из циркулирующих в крови клеток-предшественников [14]. Гладкомышечные клетки или их клетки-предшественники в медии способны мигрировать в интиму, пролиферировать и синтезировать ВКМ таким же образом, как фибробласты заполняют рану (рис. 11.3). Образующаяся неоинтима, как правило, полностью покрывается эндотелиальными клетками. Процесс формирования неоинтимы происходит при любой форме сосудистого повреждения или дисфункции эндотелия независимо от вызвавшей их причины. Таким образом, инициальное утолщение представляет собой стереотипную реакцию сосудистой стенки на любое повреждающее воздействие.

Следует подчеркнуть, что фенотип гладкомышечных клеток неоинтимы отличается от фенотипа гладкомышечных клеток медии: клетки неоинтимы не имеют сократительных свойств, но обладают способностью к делению. Долгое время полагали, что гладкомышечные клетки неоинтимы образуются из дедифференцированных гладкомышечных клеток, мигрирующих из подлежащей медии, однако накапливаются данные о том, что источником гладкомышечных клеток интимы (по меньшей мере, частично) служат циркулирующие в крови клетки-предшественники [14–17]. Миграционная, пролиферативная и синтетическая активность гладкомышечных клеток интимы в физиологических условиях регулируется продуктами, образуемыми тромбоцитами, эпителиальными клетками, макрофагами, а также активированными факторами свертывания и системой комплемента. PDGF, эндотелин-1, тромбин, фактор роста фибробластов, IFN-γ и IL-1 стимулируют гладкомышечные клетки неоинтимы, тогда как гепарансульфат, оксид азота и TGF-β ингибируют их рост.

С течением времени и по мере восстановления и/или нормализации эндотелиального слоя гладкомы-

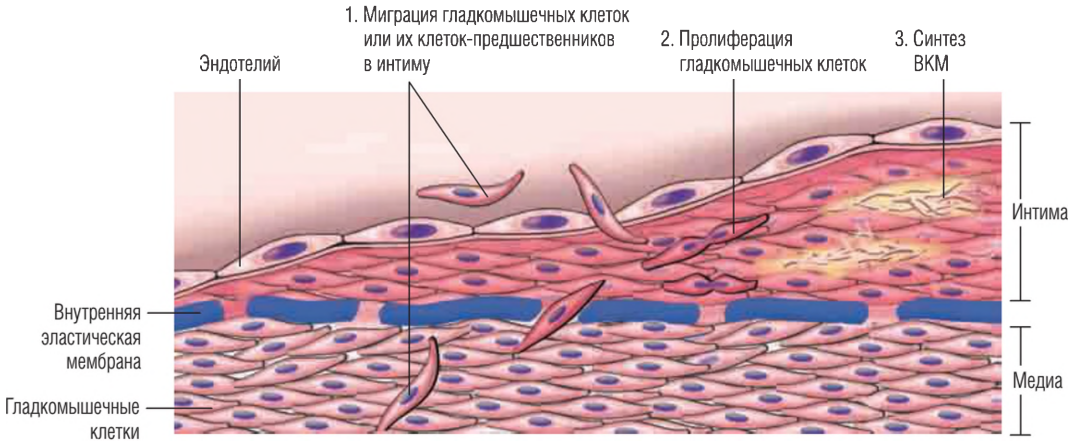


РИС. 11.3 Схематическое изображение процесса утолщения интимы. Показаны миграция и пролиферация гладкомышечных клеток в интиме, а также синтез внеклеточного матрикса (ВКМ). Первоначальным источником гладкомышечных клеток служат подлежащая медиа или клетки-предшественники, циркулирующие в крови (на рисунке эти клетки имеют другой цвет по сравнению с клетками медии, чтобы показать отличие их фенотипа — пролиферирующего, синтезирующего и неконтрактильного — от фенотипа гладкомышечных клеток медии) [Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 254].

шечные клетки интимы могут вернуться в непролиферирующее состояние, но заживление повреждения сопровождается необратимым утолщением интимы. В случае персистирующего или повторного неблагоприятного воздействия избыточное утолщение интимы может привести к сужению или стенозу мелких и среднего калибра кровеносных сосудов (например, при атеросклерозе; *см.* далее) и нарушению кровоснабжения соответствующих тканей. И наконец, необходимо отметить, что утолщение интимы может происходить и в нормальных в иных отношениях артериях как результат старения организма. Так, у взрослых людей интима и медиа коронарных артерий часто имеют приблизительно одинаковую толщину. Такие возрастные изменения интимы обычно остаются без последствий, частично по причине того, что компенсаторное обратное ремоделирование в конечном итоге обусловливает лишь незначительные изменения диаметра просвета сосуда [18]. Считают также, что не всякое утолщение интимы предрасполагает к развитию заболевания.

Гипертензия сосудистого происхождения

Величина системного и местного кровяного давления в тканях должна находиться в узком диапазоне значений во избежание нежелательных последствий. Низкое кровяное давление (*гипотензия*) приводит к недостаточному кровоснабжению органов, что может вызвать дисфункцию или гибель тканей. Высокое кровяное давление (*гипертензия*) обусловливает повреждение сосудов и различных органов.

Показатели кровяного давления постоянно меняются. Неблагоприятный эффект возрастает по мере повышения давления. Пороговый его уровень, превышение которого создает риск возникновения заболевания, точно не определен. Тем не менее, согласно данным National Heart, Lung, and Blood Institute of the U.S.A., сохраняющееся диастолическое давление более 89 мм рт. ст. или систолическое давление более 139 мм рт. ст. сопряжено с увеличением риска атеросклероза, поэтому такое превышение принято считать показателем клинически значимой гипертензии. Для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний важно учитывать уровни как систолического, так и диастолического кровяного давления [19]. При учете обоих критериев ≈ 25% индивидов в популяции относятся к лицам, имеющим артериальную гипертензию. Однако следует отметить, что указанные пороговые значения до некоторой степени произвольны и у пациентов с другими факторами риска развития сосудистых заболеваний (например, сахарным диабетом) этот порог ниже.

Хотя мы и продвинулись в понимании молекулярных механизмов поддержания кровяного давления в пределах нормы [20, 21], факторы, обусловливающие развитие артериальной гипертензии, в большинстве случаев неизвестны. О первичной (эссенциальной) гипертензии можно сказать только, что это многофакторное заболевание, возникающее в результате сочетанного эффекта множественных генетических полиморфизмов и факторов окружающей среды [22, 23].

Распространенность и предрасположенность к развитию осложнений гипертензии увеличиваются с возрастом. Оба показателя выше среди лиц с темным цветом кожи. Как показано далее, гипертензия — один из главных факторов риска развития атеросклероза, также она лежит в основе патогенеза многих других заболеваний. Наряду с прочим гипертензия может служить причиной гипертрофии сердца и сердечной недостаточности (*см.* главу 12, раздел «Гипертоническая болезнь сердца»), а также деменции после множественных инфарктов (*см.* главу 28), расслоения аорты и почечной недостаточности. Обычно гипертензия остается бессимптомной до поздних сроков ее развития, даже значительно повышенное кровяное давление может годами не проявляться клинически. В отсутствие лечения ≈ 50% пациентов с гипертензией умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточности, ≈ 30% — от инсульта. Профилактическое снижение кровяного давления резко уменьшает частоту связанной с гипертензией патологии.

В табл. 11.2 перечислены типы и основные причины гипертензии. У небольшого количества пациентов (≈ 5%) гипертензия является *вторичной* (или *симптоматической*) как результат болезни почек или надпочечников, например первичного альдостеронизма, синдрома Кушинга, феохромоцитомы, а также сужения почечной артерии, вызываемого обычно атеросклеротическими бляшками (*вазоренальная гипертензия*), или другой установленной причины. В ≈ 95% случаев гипертензия является *первичной* (или *идиопатической*). Эта форма гипертензии, как правило, не создает проблем в ближайшие сроки. При надлежащем лечении пациенты могут жить долго без проявления симптомов, если только не развиваются инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения или другие осложнения.

У небольшого количества пациентов (≈ 5%) кровяное давление быстро растет и в отсутствие лечения в течение 1–2 лет приводит к смерти. Данный клинический синдром, называемый *злокачественной гипертензией* (или *быстро прогрессирующей*), характеризуется высоким кровяным давлением (систолическое давление выше 200 мм рт. ст., диастолическое давление выше 120 мм рт. ст.), почечной недостаточностью, ретинальной геморрагией и экссудатом с отеком диска зрительного нерва или без отека. Синдром может возникнуть у нормотензивных лиц, однако чаще присоединяется к уже существующей доброкачественной гипертензии — первичной или вторичной [24, 25].

Поддержание кровяного давления в пределах нормы. Кровяное давление — это функция сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления (рис. 11.4А), двух гемодинамических переменных, находящихся под влиянием множественных генетических факторов и факторов окружающей среды. Главными факторами, определяющими различия кровяного давления в пределах одной популяции и между

ТАБЛИЦА 11.2 Типы и причины систолической и диастолической гипертензии

Первичная гипертензия
Вторичная гипертензия
Заболевания почек
Острый гломерулонефрит
Хроническая болезнь почек
Поликистозная болезнь почек
Стеноз почечной артерии
Васкулит почек
Ренинпродуцирующие опухоли
Заболевания эндокринной системы
Адренокортикальная гиперфункция (синдром Кушинга, первичный альдостеронизм, врожденная гиперплазия надпочечников, пероральный прием лакрицы)
Гормональная терапия (глюкокортикостероиды, эстрогены, включая оральные контрацептивы, симпатомиметики и содержащие тирамин пищевые продукты, ингибиторы моноаминоксидазы)
Феохромоцитома
Акромегалия
Гипотиреоз (микседема)
Гипертиреоз (тиреотоксикоз)
Индуцированные беременностью
Заболевания сердечно-сосудистой системы
Коарктация аорты
Узелковый полиартериит
Повышенный внутрисосудистый объем крови
Увеличенный сердечный выброс
Ригидность аорты
Неврологические заболевания
Психогенные заболевания
Повышенное внутричерепное давление
Синдром апноэ во сне
Острый стресс, включая хирургическое вмешательство

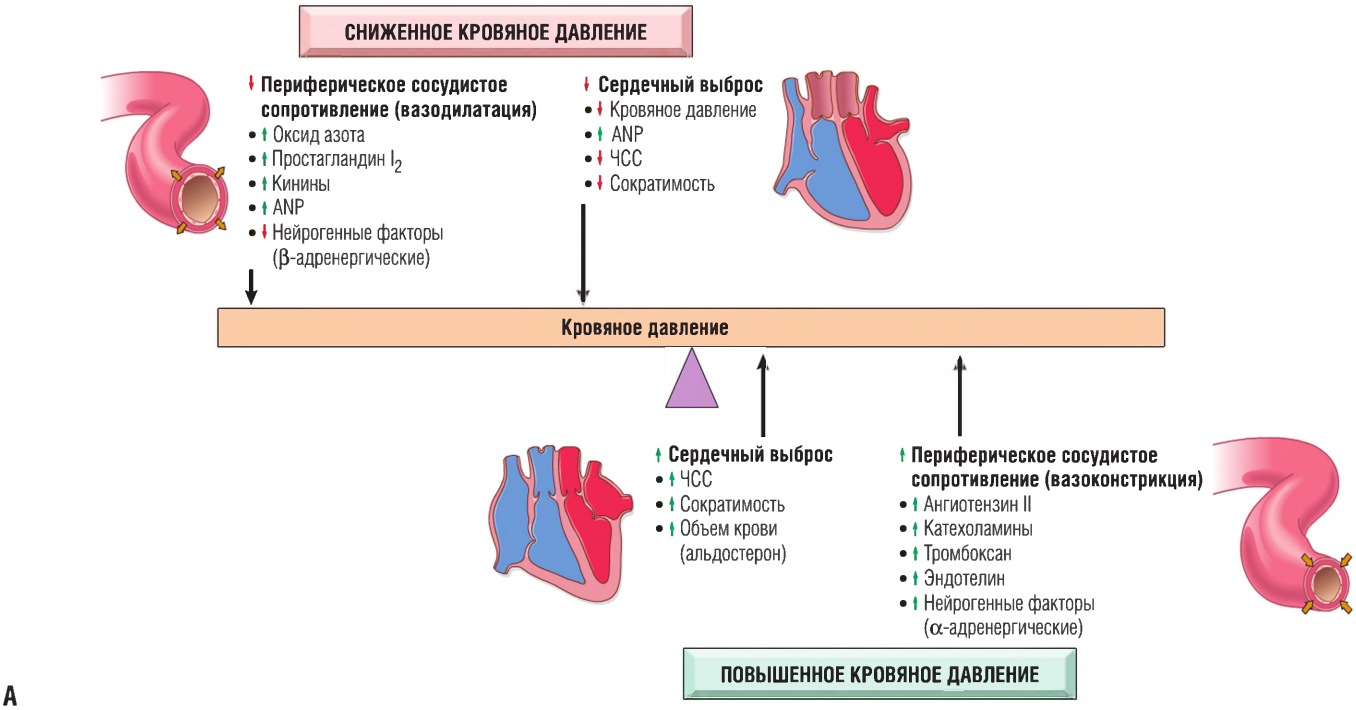
популяциями, являются возраст, пол, индекс массы тела и диета, в особенности потребление соли.

Сердечный выброс существенно зависит от объема крови, на который, в свою очередь, влияет гомеостаз натрия. Периферическое сосудистое сопротивление обеспечивают главным образом артериолы, и в его регуляции играют определенную роль нейрогенные и гормональные факторы. Нормальный сосудистый тонус отражает баланс между действием гуморальных вазоконстрикторных факторов (например, ангиотензина II, катехоламинов и эндотелина) и вазодилататоров (например, кининов, простагландинов и оксида азота). Существует также *ауторегуляция* периферического сосудистого сопротивления, благодаря которой усиление кровотока индуцирует вазоконстрикцию, предотвращающую гиперперфузию тканей. На регуляцию кровяного давления воздействуют также местные факторы: pH и гипоксия, α- и β-адренергические системы, влияющие на частоту сердечных сокращений (ЧСС), силу сокращения сердца и сосудистый тонус. Интегрирующая функция этих систем обеспечивает необходимую перфузию всех тканей, несмотря на существующие регионарные различия.

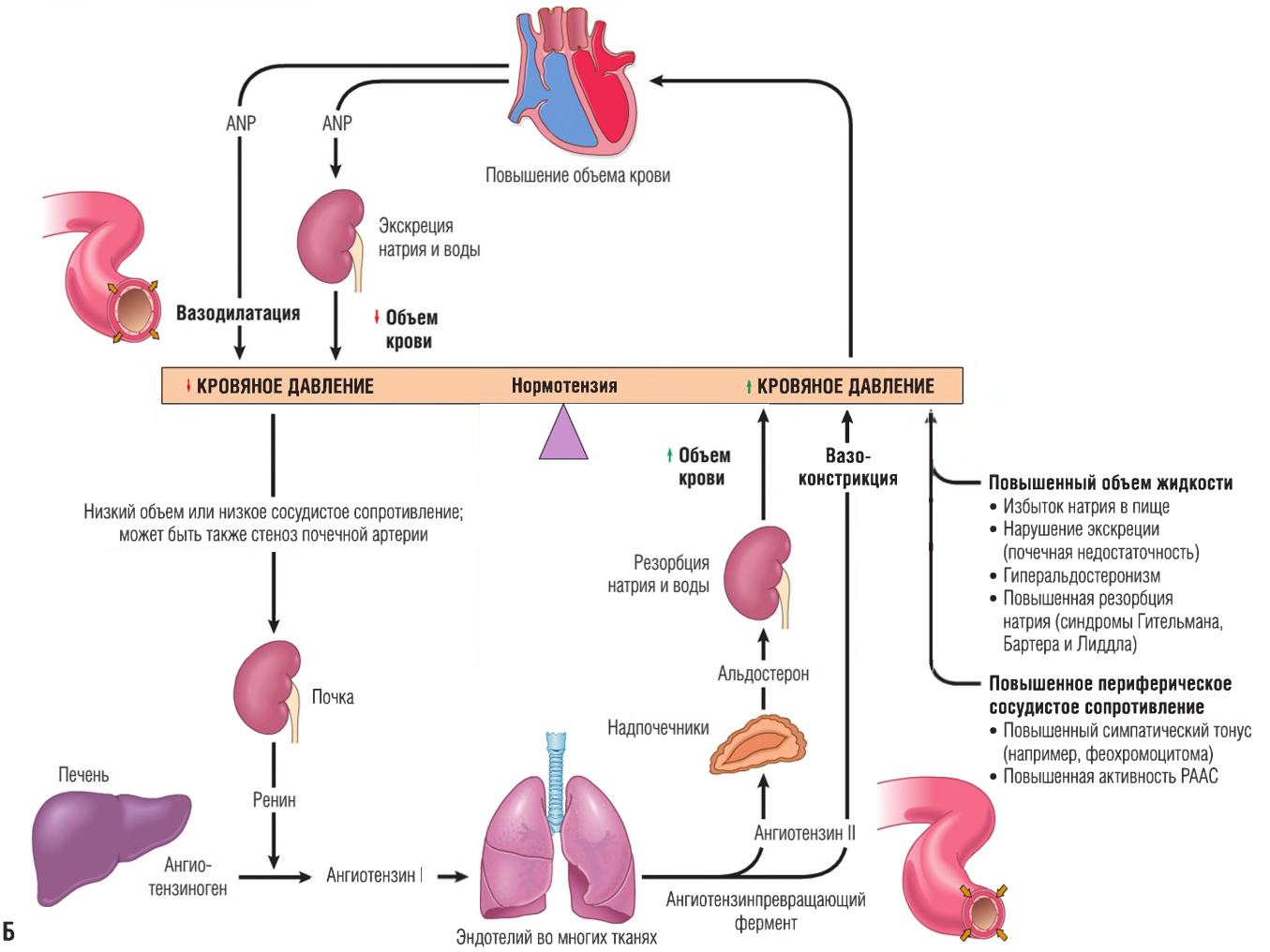
В регуляции кровяного давления важную роль играют почки (*см.* рис. 11.4Б):

- через РААС почки влияют как на периферическое сосудистое сопротивление, так и на гомеостаз натрия. В ответ на падение кровяного давления клетки, расположенные около почечных клубочков, продуцируют ренин. Он превращает ангиотензиноген плазмы в ангиотензин I, который затем трансформируется в ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II повышает кровяное давление, увеличивая как периферическое сосудистое сопротивление (прямое действие на гладкомышечные клетки сосудов), так и объем крови (стимуляция секреции альдостерона и усиление реабсорбции натрия в дистальных канальцах);
- почки также продуцируют разнообразные антигипертензивные, расслабляющие сосуды вещества (включая простагландины и оксид азота), предположительно уравновешивающие вазопрессорные эффекты ангиотензина;
- при снижении кровяного давления клубочковая фильтрация падает, приводя к повышению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, благодаря чему натрий сохраняется, а объем крови увеличивается;
- натрийуретические факторы, включая натрийуретические пептиды, секретируемые миокардом желудочков и предсердий в ответ на увеличение объема крови, ингибируют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, тем самым вызывая экскрецию натрия и диурез. Натрийуретические пептиды индуцируют также вазодилатацию, поэтому их можно рассматривать в качестве эндогенных ингибиторов РААС.

Патогенез первичной гипертензии. Уровень кровяного давления в некоторой степени определяют генетические факторы. Это было установлено при сравнении уровня кровяного давления у моно- и дизиготных близнецов, а также в других семейных исследованиях, включая сравнение генетически родственных и приемных членов семей. Кроме того, некоторые моногенные нарушения вызывают развитие относительно редких форм гипертензии (и гипотензии) путем изменения фактической реабсорбции натрия в почках. О значении баланса натрия для уровня кровяного давления свидетельствует факт, что за сутки почки фильтруют 170 л плазмы, содержащих 23 моля солей, из которых 99,5% реабсорбируется (при обычной диете, содержащей 100 мэкв натрия). Около 98% отфильтрованного натрия реабсорбируется посредством ионных каналов, обменников и транспортеров, постоянно активных и не подверженных регуляции. Абсорбция оставшихся 2% натрия происходит под строгим контролем РААС через эпителиальный натриевый канал, находящийся в кортикальном собирательном канальце. Это путь резорбции определяет фактический баланс натрия [26]. К тяжелым, но редко встречающимся формам гипертензии приводят некоторые моногенные нарушения:



А



Б

РИС. 11.4 Регуляция кровяного давления. **(А)** Важнейшая роль сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления в модуляции кровяного давления. **(Б)** Взаимодействие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и предсердного натрийуретического пептида (ANP) в регуляции кровяного давления. ЧСС — частота сердечных сокращений.

- *дефекты генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме альдостерона* (альдостеронсинтаза, 11β-гидроксилаза, 17α-гидроксилаза). Это ведет к повышению секреции альдостерона, увеличению резорбции солей и воды, возрастанию объема плазмы и в конечном итоге — к гипертензии;
- *мутации генов, которые влияют на реабсорбцию натрия*. Например, умеренно тяжелая форма чувствительной к соли гипертензии, называемая *синдромом Лиддла*, обусловлена мутациями гена эпителиального натриевого канала, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в дистальных канальцах, индуцированной альдостероном.

Наследственное влияние на кровяное давление также может зависеть от кумулятивного эффекта полиморфизмов нескольких генов. Например, предрасположенность к первичной гипертензии ассоциируется с вариантами генов, кодирующих компоненты РААС: существует связь гипертензии с полиморфизмами в локусе ангиотензиногена и в локусе рецептора ангиотензина. Генетические варианты РААС обусловливают известные расовые различия в регуляции кровяного давления.

Снижение экскреции натрия почками при нормальном артериальном давлении может быть ключевым инициирующим событием при первичной гипертензии и конечным общим путем в патогенезе гипертензии. Снижение экскреции натрия может привести сначала к повышению объема жидкости, затем к увеличению сердечного выброса и периферической вазоконстрикции, в результате возрастает кровяное давление. В условиях повышенного кровяного давления почки экскретируют дополнительное количество натрия, чтобы уравнять его прием и предотвратить дальнейшую задержку жидкости. Таким образом, устанавливается измененный, но стабильный баланс экскреции натрия (*«перенастройка обусловленного давлением натрийуреза»*), но за счет повышения кровяного давления.

Сосудосуживающие влияния, в частности факторы, индуцирующие вазоконстрикцию, или стимулы, вызывающие структурные изменения стенки сосудов, могут приводить к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также играть определенную роль при первичной гипертензии. Кроме того, повторные или хронические сосудосуживающие влияния способны привести к утолщению и ригидности сосудов.

Факторы окружающей среды могут модифицировать действие генетических факторов. Стресс, ожирение, курение, отсутствие физической активности и чрезмерное потребление соли являются экзогенными факторами, предрасполагающими к гипертензии. Особенно впечатляют данные о связи объема потребления натрия с пищей с распространением гипертензии в различных популяциях. При любой гипертензии прием большого количества натрия с пищей усугубляет течение заболевания.

Все сказанное позволяет сделать вывод, что первичная гипертензия представляет собой комплексное, многофакторное заболевание. В редких случаях за развитие гипертензии ответственны моногенные нарушения, однако вряд ли такие мутации служат главной причиной первичной гипертензии. Более вероятно, что первичная гипертензия возникает как результат взаимодействия разных мутаций или полиморфизмов нескольких локусов, контролирующих кровяное давление, с разнообразными факторами окружающей среды (например, стрессом, потреблением соли). Менделевские формы гипертензии и гипотензии встречаются редко, однако они помогают лучше понять пути и механизмы регуляции кровяного давления и определить необходимые мишени для таргетной терапии. В поддержании гипертензии участвуют почки, в нормальных условиях реагирующие на повышение кровяного давления выведением соли и воды. Гены предрасположенности к первичной гипертензии в настоящее время неизвестны, но вполне вероятно, что к ним относятся гены, контролирующие реакцию почек на повышенную натриевую нагрузку, уровень прессорных факторов, рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их способность реагировать на сосудосуживающие агенты. При развившейся гипертензии повышению давления способствуют увеличенный объем крови и повышенное периферическое сосудистое сопротивление.

Патогенез вторичной гипертензии. Механизмы многих форм вторичной гипертензии достаточно хорошо изучены. Например, при *вазоренальной гипертензии* стеноз почечной артерии снижает кровоток в почечных клубочках и давление в афферентной артериоле клубочков. Это (1) индуцирует секрецию ренина, повышающую опосредованную ангиотензином II вазоконстрикцию и увеличивающую периферическое сосудистое сопротивление, и (2) повышает реабсорбцию натрия и тем самым объем крови за счет секреции альдостерона. Первичный гиперальдостеронизм — одна из наиболее частых причин развития вторичной гипертензии (*см.* главу 24).

ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

Гипертензия не только ускоряет атерогенез (*см.* далее), но также приводит к дегенеративным изменениям стенки крупных артерий и артерий среднего калибра, что может стать причиной расслоения аорты и цереброваскулярного кровоизлияния.

Морфология. Гипертензия ассоциируется с двумя формами болезни мелких кровеносных сосудов: гиалиновым артериолосклерозом и гиперпластическим артериолосклерозом.

Гиалиновый артериолосклероз. Обнаруживаются гомогенные, розового цвета утолщения стенок артериол и сужение их просвета (рис. 11.5А). Эти изменения возникают вследствие утечки белков плазмы через поврежденный эндотелий и повышения синтеза ВКМ гладкомышечными клетками в ответ на хронический гемодинамический стресс. У пожилых лиц (нормо- или гипертензивных) также часто обнаруживают гиалиновый артериосклероз, у индивидов с гипертензией он

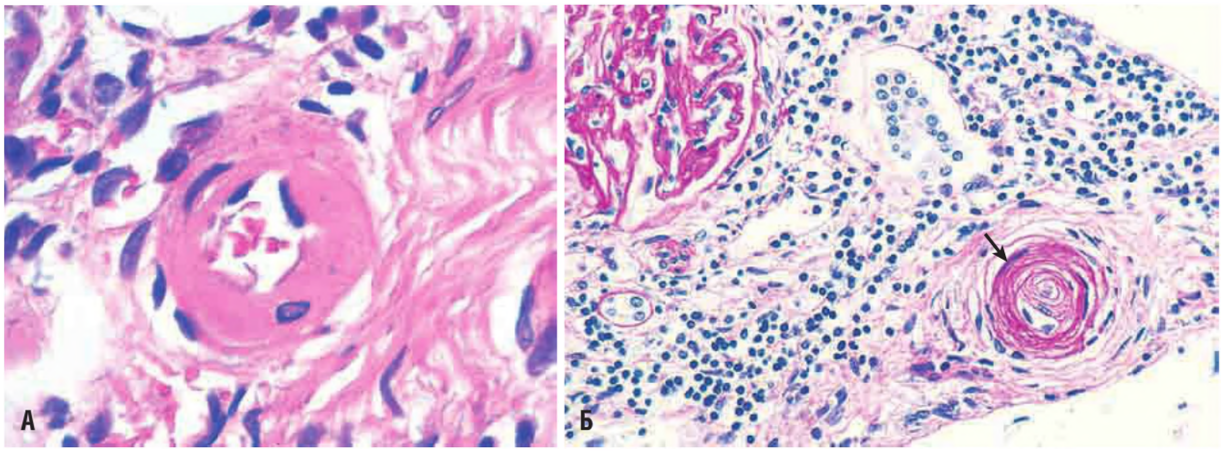


РИС. 11.5 Патология сосудов при гипертензии. **(А)** Гиалиновый артериолосклероз. Стенка артериолы утолщена из-за белковых отложений, просвет заметно сужен. **(Б)** Гиперпластический артериолосклероз, или «луковичный» склероз (*стрелка*), вызывающий облитерацию просвета (PAS-реакция) [предоставлено Helmut Rennke, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

отличается большей распространенностью и тяжестью. Те же поражения служат также общим признаком диабетической микроангиопатии. В этом случае этиологическим фактором является дисфункция эндотелия, индуцированная гипергликемией (*см.* главу 24). При нефросклерозе, обусловленном хронической гипертензией, сужение артериол в результате гиалинового артериосклероза приводит к диффузному нарушению кровоснабжения почек и рубцеванию клубочков (*см.* главу 20).

Гиперпластический артериолосклероз. Это нарушение встречается при злокачественной гипертензии. Наблюдается концентрическое слоистое утолщение стенки по типу луковой шелухи («луковичный» склероз) и сужение просвета сосудов (*см.* рис. 11.5Б). Слои состоят из гладкомышечных клеток с утолщенной, редуплицированной базальной мембраной. При злокачественной гипертензии эти поражения сопровождаются фибриноидными отложениями и некрозом сосудистой стенки (*некротизирующий артериолит*), особенно в почках.

Артериосклероз

Артериосклероз буквально означает «затвердение артерий». Этот термин отражает утолщение артериальной стенки и потерю эластичности сосуда. Существуют три формы заболевания, имеющие различные клинические и патологические последствия:

- *артериолосклероз* (гиалиновый и гиперпластический) поражает небольшие артерии и артериолы и может вызвать ишемическое расстройство питаемых этими сосудами тканей;
- *медиальный склероз Менкеберга* характеризуется отложениями кальция в мышечных артериях у лиц старше 50 лет. Отложения могут подвергнуться метапластическому превращению в кость. Тем не менее эти отложения не суживают просвет сосуда и их клиническая значимость обычно невелика;
- *атеросклероз* (греч. «кашица» + «затвердение») относится к наиболее распространенной, клинически значимой форме артериосклероза (*см.* далее).

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз характеризуется поражениями интимы — *атеросклеротическими,* или *атероматозными, бляшками* (*атеромами*), выступающими в просвет сосуда. Атеросклеротическая бляшка — приподнятое над внутренней поверхностью сосуда мягкое, желтого цвета, бугристое образование, состоящее из липидов (в основном из холестерина и его эфиров), с белесой фиброзной покрышкой (рис. 11.6). Атеросклеротические бляшки могут не только механически препятствовать кровотоку, но и разрываться, приводя к катастрофическому тромбозу сосудов. Бляшки также ослабляют медию стенки сосуда, тем самым создавая условия для образования аневризм. Атеросклероз обусловливает более высокую заболеваемость и смертность (более 50% всех случаев смерти) в западных странах, чем любое другое заболевание. Поскольку одним из проявлений атеросклероза является поражение коронарных артерий, эпидемиологические данные об атеросклерозе, как правило, соответствуют смертности от болезней сердца (*см.* главу 12). Например, инфаркт миокарда является причиной почти 25% всех случаев смерти в США. Кроме того, заболеваемость и смертность ассоциируются с атеросклеротическим заболеванием аорты и сонных артерий, а также инсультом.

Эпидемиология

Практически повсеместно встречающийся в развитых странах атеросклероз гораздо менее распространен в Центральной и Южной Америке, Африке и отдельных районах Азии. Показатель смертности от ИБС в США является одним из наиболее высоких в мире и в ≈ 5 раз выше, чем в Японии. Однако заболеваемость ИБС в Японии растет и в настоящее время занимает второе место среди всех причин смерти. Кроме того, японские иммигранты, воспринявшие американский образ жизни и местные традиции питания, приобретают такую же предрасположенность к атеросклерозу, как и другие

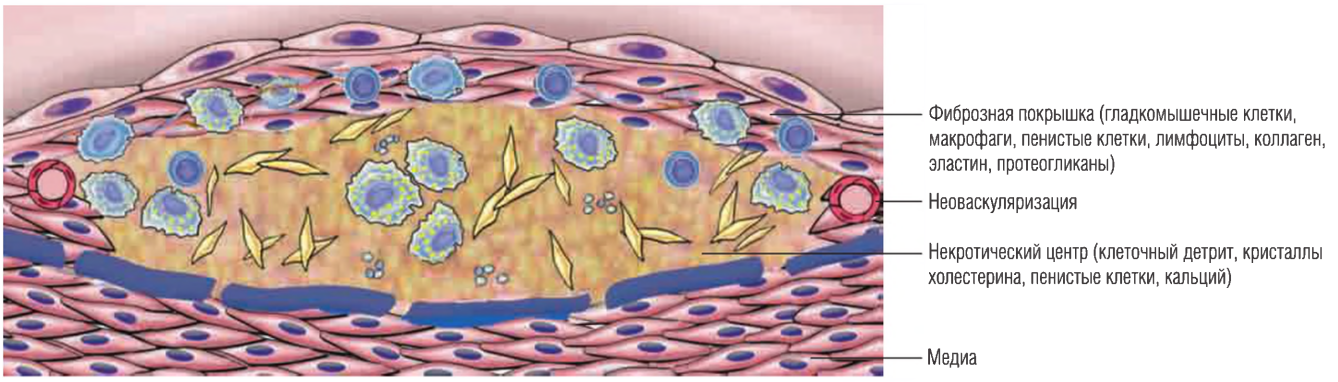


РИС. 11.6 Основные компоненты зрелой атеросклеротической бляшки, расположенной над неповрежденной медией.

жители США. Распространение и тяжесть атеросклероза и ИБС связаны с рядом факторов риска. Некоторые из них являются *конституциональными*, поэтому *немодифицируемыми*, другие — *приобретенными* или *относящимися к образу жизни*, т.е. потенциально *модифицируемыми* (табл. 11.3). Факторы риска атеросклероза и ИБС были установлены в нескольких проспективных исследованиях, проведенных в хорошо изученных популяциях. Наиболее репрезентативные из исследований — Framingham Heart Study и Atherosclerosis Risk in Communities Study (рис. 11.7) [27, 28]. Факторы риска оказывают мультипликативный эффект: 2 фактора риска повышают риск в ≈ 4 раза. Если присутствуют 3 фактора риска (например, гиперлипидемия, гипертензия и курение), частота инфаркта миокарда возрастает в 7 раз.

Конституциональными факторами риска атеросклероза и ИБС являются:

- *возраст*. Играет доминирующую роль. Хотя атеросклероз обыкновенно прогрессирует, клинические проявления обычно наблюдаются в среднем возрасте или позднее (*см.* далее). В возрасте 40–60 лет частота инфаркта миокарда возрастает в 5 раз. Число случаев смерти от ИБС увеличивается с каждым десятилетием жизни;
- *пол*. При прочих равных условиях женщины до менопаузы относительно защищены от атеросклероза и его последствий по сравнению с мужчинами того же возраста. Так, инфаркт миокарда и другие осложнения атеросклероза у женщин этой группы наблюдаются редко, если отсутствуют такие факторы риска, как сахарный диабет, гиперлипидемия, выраженная гипертензия. Однако после менопаузы частота ассоциированных с атеросклерозом заболеваний возрастает, а в последующие годы жизни даже превышает таковую у мужчин. Долгое время полагали, что атеропротективный эффект обусловлен влиянием эстрогенов, однако в некоторых клинических исследованиях не было обнаружено положительного эффекта гормональной терапии в профилактике сосудистых заболеваний (*см.* главу 9). Установлено, что атеропротективный эффект эстрогенов после менопаузы зависит от возраста, в котором начата терапия. В ранней менопаузе эстрогенотерапия снижает частоту коронарного атеросклероза, но в более позднем периоде эффект остается недоказанным. Помимо атеросклероза с полом связан также ряд параметров, которые могут влиять на исход ИБС. В частности, у женщин наблюдаются отличия в гемостазе, механизме заживления инфаркта и ремоделировании миокарда [29];
- *генетические факторы*. Семейный анамнез является наиболее существенным независимым фактором риска развития атеросклероза. Описаны многие менделевские заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, например семейная гиперхолестеринемия (*см.* главу 5). Тем не менее этими генетическими заболеваниями можно объяснить лишь небольшой процент случаев атеросклероза. Точно установленная семейная предрасположенность к атеросклерозу и ИБС обычно является многофакторной, связанной с наследованием различных генетических полиморфизмов и накоплением других факторов риска, таких как гипертензия или сахарный диабет [30].

ТАБЛИЦА 11.3 Основные факторы риска развития атеросклероза

Конституциональные
Возраст (старение)
Мужской пол
Семейный анамнез
Генетические аномалии
Модифицируемые
Гиперлипидемия
Гипертензия
Курение
Сахарный диабет
Уровень С-реактивного белка

Модифицируемыми факторами риска атеросклероза и ИБС являются:

- *гиперлипидемия*, а точнее, *гиперхолестеринемия*. Относится к одним из самых главных факторов риска развития атеросклероза. Даже в отсутствие

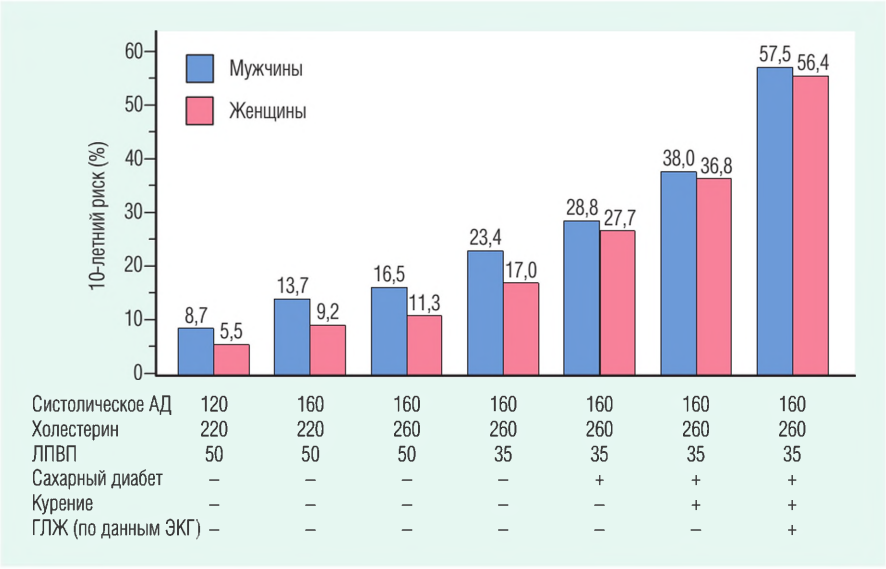


РИС. 11.7 10-летний риск болезни коронарных артерий у гипотетических 55-летних мужчин и женщин как функция традиционных факторов риска (гиперлипидемия, гипертензия, курение и сахарный диабет). АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЭКГ — электрокардиография [O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. J Hypertension 16 (Suppl. 6):3, 1998; предоставлено Lippincott Williams & Wilkins].

других факторов наличие гиперхолестеринемии достаточно для индукции поражений [28]. Основным компонентом сывороточного холестерина, ассоциированным с повышенным риском, является холестерин в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — «плохой» холестерин. Эта форма холестерина поставляется периферическим тканям. Холестерин в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — «хороший» холестерин — мобилизуется из тканей и транспортируется в печень, где экскретируется с желчью. Следовательно, более высокий уровень ЛПВП коррелирует со сниженным риском атеросклероза. Значительный интерес представляют диетический и фармакологический подходы, направленные на снижение уровня ЛПНП или общего холестерина в плазме и/или повышение содержания ЛПВП в плазме. Большое количество получаемого с пищей холестерина и насыщенных жиров (например, присутствующих в яичных желтках, жирах животного происхождения, масле) повышает уровень общего холестерина в плазме. И наоборот, диета, бедная холестерином и/или с более высоким содержанием полиненасыщенных жиров, снижает уровень общего холестерина в плазме. Жирные кислоты омега-3 (в изобилии присутствующие в рыбьем жире) оказывают благоприятный эффект, тогда как *транс*-ненасыщенные жиры (содержатся в хлебобулочных изделиях и маргарине), образующиеся в результате искусственной гидрогенизации полиненасыщенных масел, неблагоприятно отражаются на холестериновом профиле. Физическая нагрузка и умеренное потребление этанола повышают уровень ЛПВП, а ожирение и курение снижают его [28]. *Статины* — это класс лекарственных средств, понижающих уровень циркулирующего в крови холестерина посредством ингибирования редуктазы гидроксиметилглутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА) — фермента, ограничивающего скорость биосинтеза холестерина в печени [31];

- *артериальная гипертензия* (*см.* ранее). Значение имеют уровни как систолического, так и диастолического давления. Артериальная гипертензия повышает риск ИБС на ≈ 60% (*см.* рис. 11.7) и служит наиболее важной причиной гипертрофии левого желудочка, часто обнаруживаемой при ИБС;
- *курение*. Является достоверно установленным фактором риска у мужчин и, предположительно, обусловливает повышение частоты и тяжести атеросклероза у женщин. Курение в течение нескольких лет (ежедневно пачка сигарет или более) в 2 раза увеличивает смертность от ИБС. Прекращение курения существенно снижает риск;
- *сахарный диабет*. Индуцирует гиперхолестеринемию (*см.* главу 24) и заметно увеличивает риск развития атеросклероза. При прочих равных условиях частота инфаркта миокарда при сахарном диабете повышается в 2 раза. Существует также повышенный риск инсульта, а риск гангрены нижних конечностей на фоне атеросклероза возрастает в 100 раз.

Дополнительные факторы риска. До 20% всех сердечно-сосудистых заболеваний возникает в отсутствие гипертензии, гиперлипидемии, курения и сахарного диабета. Более 75% случаев сердечно-сосудистых заболеваний приходится на долю ранее здоровых женщин с уровнем ЛПНП менее 160 мг/дл (общепринятая

пограничная величина, ассоциированная с низким риском) [32]. Очевидно, что повышению риска способствуют другие факторы, определение которых имеет значение для клинической практики:

- *воспаление*. Присутствует на всех стадиях атерогенеза и тесно связано с образованием атеросклеротических бляшек и разрывом сосудистой стенки (*см.* далее). По мере того как все более очевидной становилась роль воспаления в развитии ИБС, в стратификации общего риска стали учитывать и наличие системного воспаления. С риском ИБС коррелируют некоторые маркеры воспаления. Одним из наиболее простых и чувствительных тестов является определение уровня С-реактивного белка [33]. С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, синтезируемый главным образом в печени. Он индуцирует некоторые триггеры воспаления. Этот белок играет важную роль во врожденном иммунном ответе, опсонизируя бактерии и активируя систему комплемента. Когда С-реактивный белок секретируют клетки, присутствующие в пораженной атеросклерозом интиме, этот белок активирует местные эндотелиальные клетки и индуцирует протромботическую активность, а также усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию. С-реактивный белок является строгим и независимым предиктором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий и внезапной сердечной смерти даже среди предположительно здоровых индивидов (рис. 11.8). Уровень С-реактивного белка включен в алгоритм стратификации риска ИБС [34]. До сих пор отсутствуют прямые доказательства того, что снижение уровня С-реактивного белка уменьшает риск сердечно-сосудистой патологии, но установлено, что прекращение курения, снижение массы тела и физическая нагрузка снижают уровень С-реактивного белка. Использование статинов также снижает уровень С-реактивного белка;
- *гипергомоцистеинемия*. Клинические и эпидемиологические исследования указывают на тесную связь общего уровня гомоцистеина в сыворотке с заболеванием коронарных артерий, заболеванием периферических сосудов, инсультом и венозным тромбозом [35]. Повышение уровня гомоцистеина может быть вызвано низким потреблением фолатов и витамина B_{12}. Однако остается неясным, можно ли дополнительным приемом фолатов и витамина B_{12} снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний. *Гомоцистеинурия* вследствие редкого дефекта метаболизма приводит к повышению уровня гомоцистеина (> 100 мкмоль/л) и заболеванию сосудов;
- *метаболический синдром*. Характеризуется рядом аномалий, ассоциированных с резистентностью к инсулину [36]. Помимо снижения толерантности к глюкозе у пациентов наблюдаются гипертензия и центральное ожирение. Предполагается, что причиной метаболического синдрома служат аномальные сигналы, идущие от жировой ткани. Дислипидемия приводит к дисфункции эндотелия, вторичной по отношению к повышенному окислительному стрессу. Существует также системное провоспалительное состояние, приводящее к повышению предрасположенности к тромбозу сосудов. Независимо от этиологии метаболический синдром является одним из факторов риска атеросклероза;
- *липопротеин (а)*. Это измененная форма ЛПНП, состоящая из аполипопротеина В-100 (часть ЛПНП), связанного с аполипопротеином А. Уровень липопротеина (а) ассоциируется с риском развития коронарной и цереброваскулярной патологии независимо от уровня общего холестерина или ЛПНП [37];
- *факторы, влияющие на гемостаз*. Некоторые маркеры гемостатической и/или фибринолитической функции (например, повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1) являются предикторами основных последствий атеросклероза, включая инфаркт миокарда и инсульт. Появляется все больше данных о том, что тромбин с его прокоагулянтными и провоспалительными эффектами, так же как и тромбоцитарные факторы роста, вносит значимый вклад в развитие местной сосудистой патологии [38, 39];
- *другие факторы*. К факторам, ассоциированным с менее выраженным или трудным для количественной оценки риском, относят отсутствие физической нагрузки, напряженный образ жиз-

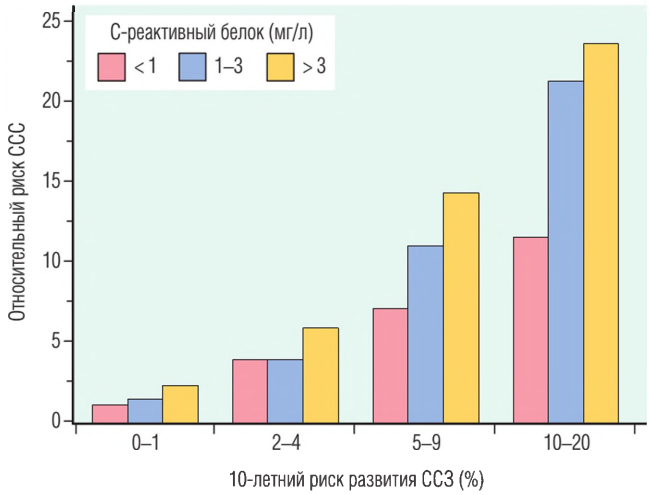


РИС. 11.8 Уровень С-реактивного белка дает дополнительную информацию при оценке традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяемых на основании данных Framingham Heart Study (шкала X). На шкале Y отмечен относительный риск острых сердечно-сосудистых событий (ССС) (например, инфаркта миокарда). В каждой группе факторов риска проведена дополнительная стратификация пациентов по уровню С-реактивного белка [Ridker PM et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 347:1557, 2002].

ни, связанный со стрессом (тип личности А), и ожирение (часто ассоциированное с гипертензией, сахарным диабетом, гиперглицеридемией и сниженным уровнем ЛПВП).

Патогенез

Клиническое значение атеросклероза и его осложнений пробудило огромный интерес к исследованию механизмов, лежащих в основе этого заболевания. Ранее были выдвинуты две основные гипотезы: одна из них подчеркивает значение пролиферации клеток интимы, другая фокусирует внимание на рецидивирующем тромбообразовании и организации тромбов. Современные представления об атерогенезе заимствуют элементы обеих теорий и добавляют описанные ранее факторы риска [40, 41]. Согласно *гипотезе «ответ на повреждение»* [42] атеросклероз представляет собой хроническую воспалительную реакцию и процесс заживления артериальной стенки в ответ на повреждение эндотелия. Поражение прогрессирует в результате взаимодействия модифицированных липопротеинов, макрофагов моноцитарного происхождения и Т-лимфоцитов с нормальными клеточными компонентами артериальной стенки (рис. 11.9). Соответственно этой модели атеросклероз обусловливают следующие патогенетические процессы:

- *хроническое повреждение эндотелия* приводит к повышенной сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и тромбозу;
- *накопление липопротеинов* (в основном ЛПНП и их окисленных форм) в стенке сосудов;
- *адгезия моноцитов к эндотелию* с их последующей миграцией и трансформацией в *макрофаги* и *пенистые клетки;*
- *адгезия тромбоцитов;*
- *высвобождение факторов* активированными тромбоцитами, макрофагами и клетками сосудистой стенки, включая *миграцию гладкомышечных клеток* либо из медии сосудистой стенки, либо из циркулирующих клеток-предшественников;
- *пролиферация гладкомышечных клеток и образование ВКМ;*
- *накопление липидов* как вне, так и внутри клеток (макрофагов и гладкомышечных клеток).

Теперь детально рассмотрим основные механизмы атерогенеза.

Повреждение эндотелия

В основе гипотезы «ответ на повреждение» лежит *дисфункция эндотелия*, а не утрата его вследствие любого типа повреждения (путем механического слущивания, под влиянием гемодинамических сил, отложения иммунных комплексов, облучения или химических веществ), когда происходит лишь утолщение интимы. Ранние повреждения стенки сосуда в случае богатой липидами диеты и других факторов риска появляются в участках *морфологически интактного эндотелия*, но с нарушенной функцией. Такой эндотелиальный слой имеет повышенную проницаемость, усиленную адгезию лейкоцитов и измененную экспрессию генов.

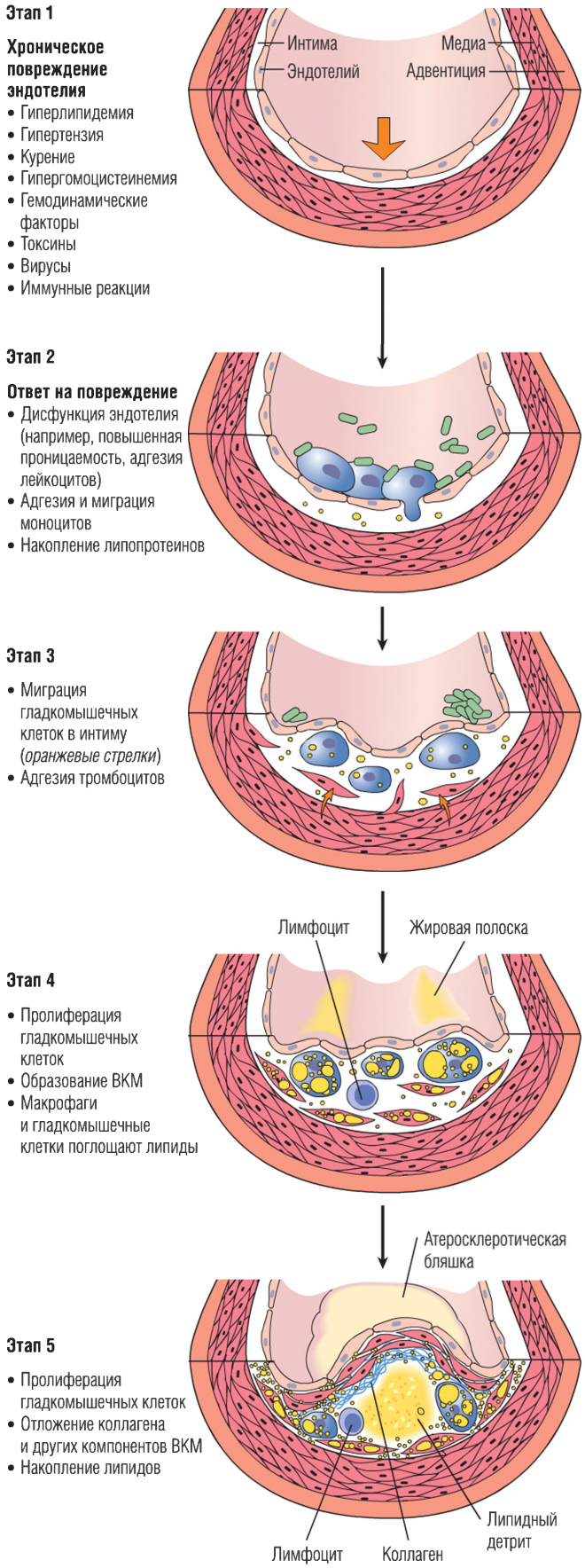


РИС. 11.9 Развитие изменений артериальной стенки согласно гипотезе «ответ на повреждение». ВКМ — внеклеточный матрикс.

Специфические этиологические факторы, способствующие дисфункции эндотелия при раннем атеросклерозе, изучены недостаточно полно. К этим факторам относятся гипертензия, гиперлипидемия, токсичные вещества табачного дыма, гипергомоцистеинемия и инфекции. Воспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухолей (TNF), также могут стимулировать проатерогенные формы экспрессии генов эндотелиальных клеток. Наиболее важные причины дисфункции эндотелия — гемодинамические нарушения и гиперхолестеринемия.

Гемодинамические нарушения. Значение гемодинамических нарушений в патогенезе атерогенеза иллюстрирует факт, что бляшки имеют тенденцию локализоваться в устьях артерий крупного калибра, участках ветвления артерий и вдоль задней стенки брюшной аорты, т.е. там, где кровоток имеет особые характеристики [43]. Исследования *in vitro* показали, что нетурбулентный ламинарный кровоток в нормальной сосудистой сети индуцирует гены, продукты которых (например, антиоксидантная супероксиддисмутаза) защищают от атеросклероза. Такие «атеропротективные» гены объясняют неслучайную локализацию ранних атеросклеротических поражений [11].

Липиды. Липиды обычно транспортируются с кровотоком, будучи связанными со специфическими апопротеинами (в виде липопротеиновых комплексов). *Дислипопротеинемия* является результатом мутаций, изменяющих апопротеины или клеточные рецепторы липопротеинов [44], а также результатом других состояний, влияющих на уровень липидов (например, нефротического синдрома, алкоголизма, гипотиреоза, сахарного диабета) [45]. К частым аномалиям липидного статуса (присутствующим у многих пациентов, перенесших инфаркт миокарда) относятся: (1) повышенный уровень ЛПНП; (2) сниженный уровень ЛПВП; (3) повышенный уровень аномального липопротеина (а) (*см.* ранее).

Причастность *гиперхолестеринемии* к атерогенезу доказывают следующие данные:

- преобладающими липидами в атеросклеротических бляшках являются холестерин и его эфиры;
- генетические дефекты захвата и метаболизма липопротеинов, обусловливающие липопротеинемию, ассоциируются с ранним атеросклерозом. Так, гомозиготная семейная гиперлипопротеинемия из-за дефекта рецепторов ЛПНП и неадекватного поглощения ЛПНП в печени (*см.* главу 5) может вызвать инфаркт миокарда до возраста 20 лет. Ранний атеросклероз получен в экспериментах на животных с генетически созданным дефицитом аполипопротеинов или рецепторов ЛПНП;
- другие генетические или приобретенные заболевания (например, сахарный диабет, гипотиреоз), вызывающие гиперхолестеринемию, способны стать причиной раннего атеросклероза;
- эпидемиологический анализ показал корреляцию между тяжестью атеросклероза и уровнем общего холестерина или ЛПНП в плазме;
- снижение уровня холестерина в сыворотке при соответствующей диете или на фоне приема лекарственных средств замедляет скорость прогрессирования атеросклероза, вызывает регрессию некоторых бляшек и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Механизмы, посредством которых *хроническая гиперлипидемия* способствует атерогенезу [44]:

- хроническая гиперлипидемия, особенно гиперхолестеринемия, может непосредственно нарушать функцию эндотелиальных клеток, повышая местную продукцию свободных радикалов кислорода, называемых активными формами кислорода (АФК). АФК способны повреждать ткани за счет ускоренного распада оксида азота, что снижает его вазодилататорную активность;
- при хронической гиперлипидемии липопротеины накапливаются в интиме. Эти липиды окисляются под действием АФК, продуцируемых макрофагами или эндотелиальными клетками местно. Окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами с помощью *скавенджер-рецепторов*, отличающихся от рецепторов ЛПНП, и накапливаются в фагоцитах (*пенистых клетках*). Кроме того, окисленные ЛПНП стимулируют высвобождение факторов роста, цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками и макрофагами, что усиливает миграцию моноцитов в поврежденные участки. Наконец, окисленные ЛПНП цитотоксичны для эндотелиальных и гладкомышечных клеток и способны индуцировать дисфункцию эндотелия. На роль окисленных ЛПНП в атерогенезе указывает факт их накопления в макрофагах на всех стадиях формирования атеросклеротических бляшек.

Воспаление. Процесс воспаления способствует инициации, прогрессированию и развитию осложнений атеросклероза [41, 46]. В норме сосудистая стенка не адгезирует воспалительные клетки, но уже на ранних стадиях атерогенеза артериальные эндотелиальные клетки с нарушенной функцией экспрессируют молекулы, стимулирующие адгезию лейкоцитов. В частности, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) обеспечивает адгезию моноцитов и Т-клеток к эндотелию. После этого они мигрируют в интиму под влиянием местно продуцируемых хемокинов.

Моноциты трансформируются в макрофаги и с высокой авидностью поглощают липопротеины, включая ЛПНП. Миграция и дифференцировка моноцитов в макрофаги (и в конечном итоге в пенистые клетки) теоретически носит протективный характер, поскольку эти клетки удаляют потенциально болезнетворные липидные частицы. Однако окисленные ЛПНП стимулируют активацию макрофагов и продукцию цитокинов (например, TNF). Это еще больше повышает адгезию лейкоцитов и продукцию хемокинов (например, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1), что дает стимул для миграции дополнительного количества мононуклеарных воспалительных клеток. Акти-

вированные макрофаги продуцируют также реактивные метаболиты кислорода, усиливающие окисление ЛПНП, и секретируют факторы роста, индуцирующие пролиферацию гладкомышечных клеток.

Т-лимфоциты, привлеченные в интиму, взаимодействуют с макрофагами и поддерживают хроническую воспалительную реакцию. Нет четкого представления, реагируют ли Т-клетки на специфические антигены (например, на бактериальные или вирусные антигены, на белки теплового шока, на модифицированные составляющие сосудистой стенки и липопротеины) или они неспецифически активируются в условиях локального воспаления. Как бы там ни было, активированные Т-клетки вырабатывают в зоне повреждения интимы воспалительные цитокины (например, IFN-γ), которые могут стимулировать макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки.

Вследствие хронического воспаления активированные лейкоциты и клетки сосудистой стенки высвобождают факторы роста, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез ВКМ.

Инфекция. Было бы заманчиво предположить, что инфекция может индуцировать местный воспалительный процесс, лежащий в основе атеросклероза, однако эта гипотеза еще нуждается в доказательстве. В атеросклеротических бляшках обнаружены герпес-вирус, цитомегаловирус и *C. pneumoniae*, и у пациентов с тяжелым атеросклерозом сероэпидемиологические данные указывают на повышенный титр антител к *C. pneumoniae*. Не ясно, участвует ли *C. pneumoniae* в патогенезе атеросклероза, поскольку она часто ассоциируется с бронхитом и курением, которое является фактором риска ИБС. Данная инфекция широко распространена (как и атеросклероз), поэтому трудно определить, есть ли причинная связь или это просто совпадение. Тем не менее вполне возможно, что микроорганизмы способны инфицировать атеросклеротические бляшки на ранней стадии их формирования, при этом чужеродные антигены могут потенцировать атерогенез, индуцируя местный иммунный ответ, или инфекционный агент способствует развитию местного протромботического статуса [47].

Пролиферация гладкомышечных клеток

Пролиферация гладкомышечных клеток и формирование ВКМ превращают *жировые полоски* (наиболее ранняя стадия поражения) в зрелую атеросклеротическую бляшку и способствуют ее увеличению (*см.* рис. 11.9, этапы 4, 5). (Напомним, что гладкомышечные клетки интимы могут быть производными клеток-предшественников, циркулирующих в крови, и характеризуются пролиферативным и синтетическим фенотипами, что отличает эти клетки от гладкомышечных клеток подлежащей медии.) В пролиферации этих клеток и синтезе ВКМ участвуют некоторые факторы роста, включая PDGF (высвобождаемый локально прилипшими тромбоцитами, а также макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками), фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста α (TGF-α). Мигрировавшие гладкомышечные клетки синтезируют ВКМ (в т.ч. коллаген), стабилизирующий атеросклеротические бляшки, но активированные воспалительные клетки в атеросклеротической бляшке могут вызвать апоптоз гладкомышечных клеток интимы, а также повысить катаболизм ВКМ, приводя к нестабильности бляшек (*см.* далее).

Клинико-патологические особенности

На рис. 11.10 проиллюстрирована гипотеза развития атеросклероза как хронической воспалительной реакции (вместе с процессами, направленными в конечном итоге на попытку сосудистого «исцеления»), индуцированной разнообразными воздействиями, включая повреждение эндотелия, накопление и окисление липидов и тромбоз. Атеросклеротические бляшки — патологические динамические образования, состоящие из эндотелиальных клеток с нарушенной функцией, мигрировавших и пролиферирующих гладкомышечных клеток с примесью лимфоцитов и макрофагов. Все эти клетки способны секретировать медиаторы, влияющие на атерогенез. Таким образом, бляшки в интиме на ранних стадиях развития немного больше по размеру, чем агрегаты, состоящие из гладкомышечных и макрофагальных пенистых клеток. По мере прогрессирования патологического процесса атеросклеротическая бляшка видоизменяется за счет ВКМ, синтезируемого гладкомышечными клетками. В интиме особенно хорошо выражена соединительная ткань, образующая фиброзную покрышку бляшки, при этом поражение обычно сохраняет центральное ядро из нагруженных липидами клеток и липидного детрита, который может кальцифицироваться. Со временем бляшка в интиме все больше выступает в просвет сосуда или сдавливает подлежащую медию, вызывая ее дегенерацию. Разрыв фиброзной покрышки может привести к тромбозу и острой окклюзии сосуда.

Далее обсудим морфологические признаки и процесс развития атеросклероза.

Морфология. *Жировые полоски* — наиболее раннее проявление атеросклероза. Они состоят из нагруженных липидами пенистых макрофагов, скопления которых формируют множественные крохотные плоские пятнышки желтого цвета, которые затем сливаются и образуют полоски длиной около 1 см. Эти жировые полоски лишь немного приподняты и не нарушают кровоток (рис. 11.11). Жировые полоски можно обнаружить в аорте практически у всех детей старше 10 лет независимо от географического местоположения, расы, пола или окружающей среды и даже у детей в возрасте до 1 года. Взаимосвязь жировых полосок и атеросклеротических бляшек остается неясной: жировые полоски могут быть предшественниками бляшек, не все жировые полоски прогрессируют в своем развитии. Интересно, что у пожилых людей жировые полоски в коронарных артериях начинают формироваться в тех же анатомических участках, где обычно потом появляются атеросклеротические бляшки.

Ключевые процессы атеросклероза — инициальное утолщение интимы и накопление липидов (*см.* рис. 11.10). *Атеросклеротические бляшки* макроскопически представляют собой белого или желтовато-белого цвета образования, выступающие в просвет артерии. Прилегающий к изъязвленной бляшке тромб имеет

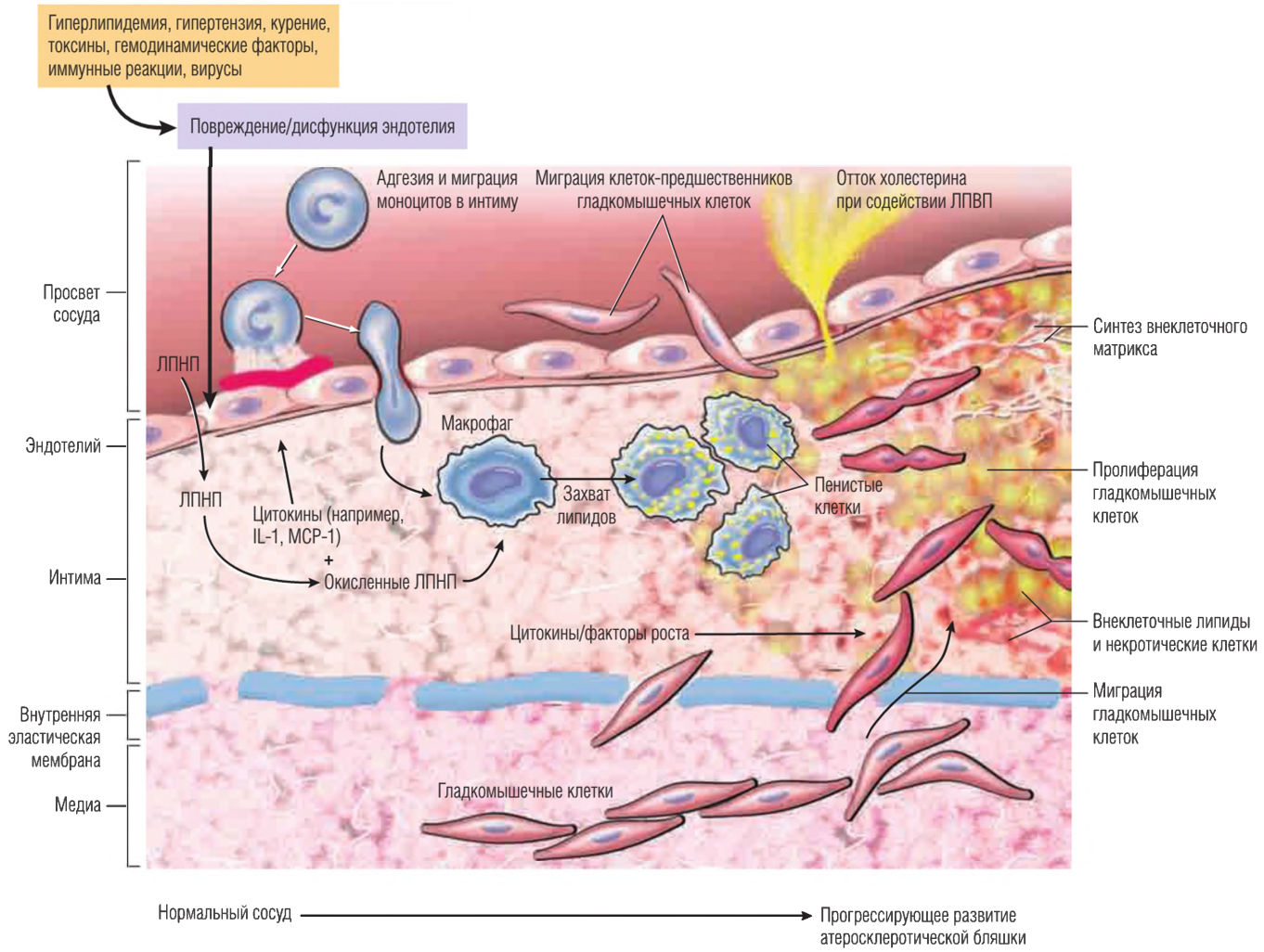


РИС. 11.10 Гипотеза клеточных взаимодействий при атеросклерозе. Предполагается, что гиперлипидемия и другие факторы риска повреждают эндотелий, что приводит к адгезии тромбоцитов и моноцитов и высвобождению факторов роста (включая тромбоцитарный фактор роста), индуцирующих миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Пенистые клетки атеросклеротических бляшек образуются из макрофагов с помощью рецепторов липопротеинов очень низкой плотности и скавенджер-рецепторов модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), например окисленных ЛПНП, и гладкомышечных клеток (механизм образования менее изучен). Внеклеточные липиды попадают в бляшку из просвета сосуда, особенно в случае гиперхолестеринемии, а также из дегенерирующих пенистых клеток. Накопление холестерина в бляшке отражает дисбаланс между притоком и оттоком холестерина, а липопротеины высокой плотности (ЛПВП), вероятно, способствуют выведению холестерина из бляшки. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, пролиферируют и продуцируют ВКМ, включая коллаген и протеогликаны. IL-1 — интерлейкин-1; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1.

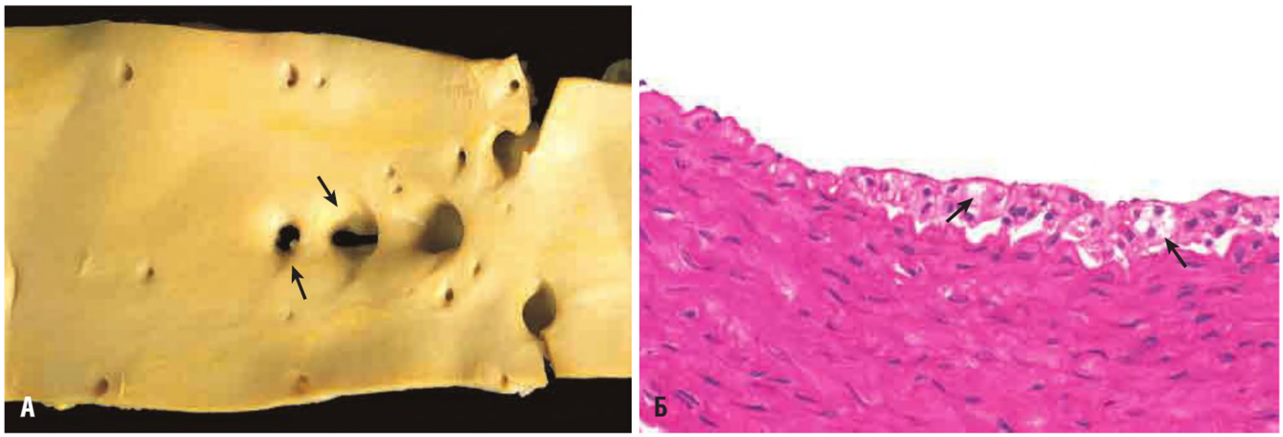


РИС. 11.11 Жировая полоска (скопление пенистых клеток в интиме). **(А)** Аорта с жировыми полосками (*стрелки*) в устьях крупных сосудов. **(Б)** Микрофотография жировой полоски в сосуде кролика с экспериментальной гиперхолестеринемией. Пенистые клетки в интиме (*стрелки*) [предоставлено Myron I. Cybulsky, M.D., University of Toronto, Toronto, ON, Canada — Б].

красно-коричневый цвет. Диаметр бляшек варьирует от 0,3 до 1,5 см, однако они могут сливаться и образовывать более крупные массы (рис. 11.12).

Атеросклеротические поражения обычно захватывают лишь часть стенки артерии и редко бывают кольцевидными, поэтому на поперечном срезе сосуда они выглядят полулунными (рис. 11.13А). Очаговый характер атеросклеротических поражений, несмотря на одинаковую подверженность всей сосудистой стенки действию таких факторов, как токсичные вещества табачного дыма, повышенный уровень ЛПНП, гипергликемия и т.д., определяется непостоянством сосудистой гемодинамики. Местные нарушения кровотока (например, турбулентность в месте разветвления сосуда) обусловливают повышенную чувствительность отдельных участков сосудистой стенки к образованию бляшек. Сначала количество изолированных атеросклеротических бляшек невелико, однако со временем они становятся более многочисленными и диффузно распространенными.

При атеросклерозе у человека в гораздо большей степени поражается брюшная аорта, чем грудная. По интенсивности поражения сосуды располагаются в следующем порядке (в порядке убывания частоты): нижняя часть брюшной аорты, коронарные артерии, подколенные артерии, внутренние сонные артерии и сосуды виллизиева круга. Сосуды верхних конечностей, а также брыжеечные и почечные артерии (исключая их устья) артериосклероз обычно «щадит». Тем не менее в отдельных случаях выраженность поражения одной артерии не служит предиктором степени поражения других сосудов. Кроме того, в любом сосуде часто сосуществуют патологические изменения разных стадий атеросклероза.

Атеросклеротические бляшки состоят из трех основных компонентов: (1) клеток, включая гладкомышечные

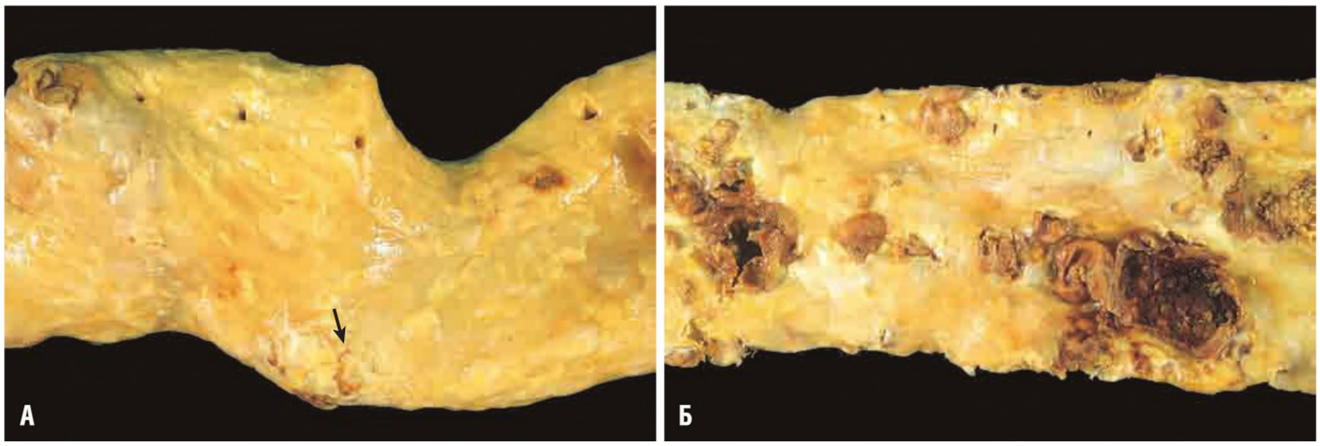


РИС. 11.12 Атеросклероз аорты. **(А)** Ранняя стадия атеросклероза: фиброзные атеросклеротические бляшки (*стрелка*). **(Б)** Тяжелый атеросклероз с осложнениями: разрывом бляшки и присоединившимся тромбозом, некоторые бляшки сливаются.

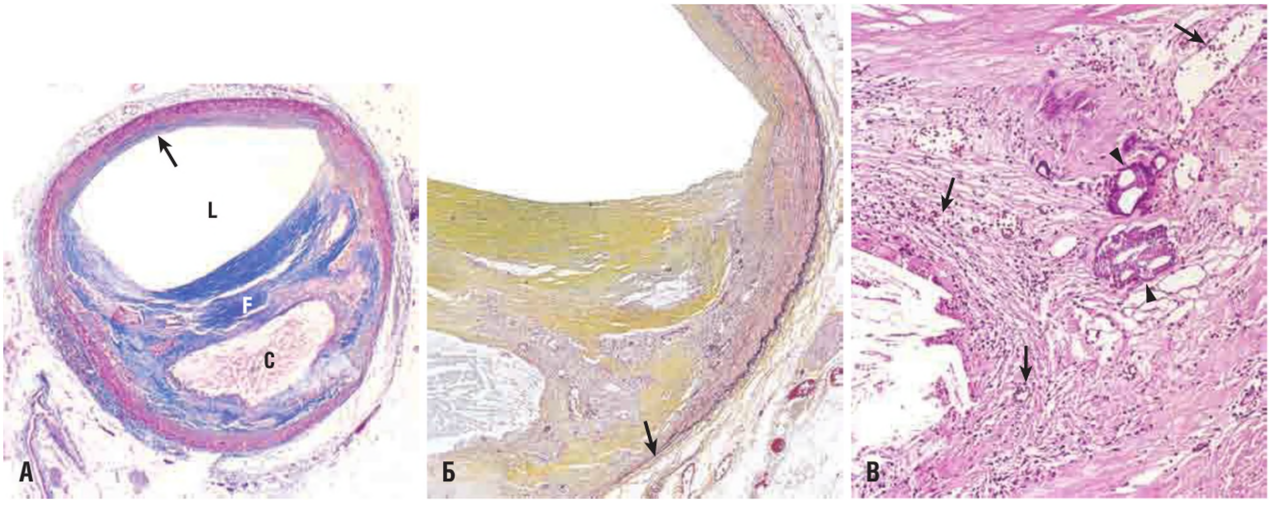


РИС. 11.13 Гистологическая картина атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. **(А)** Общий вид поперечного среза сосуда и бляшки. Видны фиброзная покрышка (F) и зона центрального некроза (C), состоящая в основном из липидов (липидное ядро). Просвет (L) умеренно сужен. Обратите внимание, что сегмент сосудистой стенки свободен от бляшки (*стрелка*), т.е. бляшка расположена по краю стенки. На этом срезе коллаген имеет синий цвет (окрашивание по Массону). **(Б)** Тот же срез при большем увеличении. Видно, что внутренняя и наружная эластические мембраны изменены, а медиа стенки артерии истончена под наиболее развитой частью бляшки (*стрелка*) (окрашивание на эластин). **(В)** Место соединения фиброзной покрышки и центральной части при еще большем увеличении. Видны рассеянные воспалительные клетки, кальцификаты (*острия стрелок*) и новообразованные сосуды (*стрелки*).

клетки, макрофаги и Т-лимфоциты; (2) ВКМ, в т.ч. коллаген, эластические волокна и протеогликаны; (3) внутри- и внеклеточных липидов (*см.* рис. 11.13). Эти компоненты присутствуют в атеросклеротических бляшках в различных соотношениях в зависимости от характера поражения. Обычно есть *фиброзная покрышка*, состоящая из гладкомышечных клеток и относительно плотного коллагена. Ниже и по бокам покрышки находится более богатый клетками участок, содержащий макрофаги, Т-клетки и гладкомышечные клетки. Вглубь от фиброзной покрышки располагается *липидное ядро* — некротическая центральная часть, содержащая липиды (в основном холестерин и его эфиры), детрит погибших клеток, пенистые клетки (нагруженные липидами макрофаги), гладкомышечные клетки, фибрин, тромботические массы на различных стадиях организации и различные белки плазмы. Холестерин часто присутствует в виде кристаллов, которые, как правило, вымываются при обычной обработке гистологического среза и оставляют после себя лишь пустые «щели». На периферии поражений есть признаки ангиогенеза (*см.* рис. 11.13В). Типичные атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов, но некоторые бляшки (в частности, фиброзные) состоят почти исключительно из гладкомышечных клеток и фиброзной ткани.

Как правило, бляшки продолжают изменяться и увеличиваться в результате гибели клеток и дегенерации, синтеза и деградации (ремоделирования) ВКМ и организации тромба. Кроме того, атеросклеротические бляшки часто подвергаются кальцификации (*см.* рис. 11.13В).

Атеросклеротические бляшки чувствительны к различным воздействиям. Важное клиническое значение имеют происходящие при этом изменения (*см.* далее):

- *разрыв, изъязвление или эрозия поверхностного слоя атеросклеротических бляшек.* В результате кровь подвергается воздействию веществ, обладающих выраженными тромбогенными свойствами, и индуцируется тромбоз. Тромбоз может частично или полностью закрыть просвет сосуда и привести к ишемии тканей, снабжаемых кровью через этот сосуд (рис. 11.14) (*см.* главу 12). Если пациент выживает после эпизода тромбоза, тромб может подвергнуться организации и оказаться включенным в растущую бляшку;
- *кровоизлияние в бляшку.* Может быть вызвано разрывом поверхностной фиброзной покрышки или тонкостенных сосудов в участке ангиогенеза. Образовавшаяся гематома увеличивает объем бляшки, что может привести к ее разрыву;
- *атероэмболия.* Разрыв бляшки может вызвать выброс атеросклеротических фрагментов в кровоток и привести к образованию микроэмболов;
- *образование аневризмы.* Индуцированное атеросклерозом давление или ишемическая атрофия подлежащей медии с утратой эластической ткани способны ослабить стенки сосуда, что приводит к его аневризматическому расширению с возможностью разрыва (*см.* далее).

Последствия атеросклероза

Крупные артерии эластического типа (например, аорта, сонные и подвздошные артерии), крупные и среднего калибра мышечные артерии (например, коронарные и подколенные артерии) являются основными мишенями для атеросклероза. Симптоматика атеросклероза наиболее часто связана с поражением артерий сердца, головного мозга, почек и нижних конечностей. Инфаркт миокарда, инсульт (инфаркт головного мозга), аневризмы аорты и гангрена нижних конечностей — главные последствия атеросклероза. Развитие, основные морфологические признаки и патологические процессы атеросклероза в схематическом виде представлены на рис. 11.15. Исход заболевания зависит от размера пораженных сосудов, стабильности бляшек и степени дегенерации подлежащей артериальной стенки:

- мелкие сосуды могут оказаться окклюзированными, что еще больше снижает перфузию дистально расположенных тканей;
- разрыв бляшки может привести к эмболии дистального сосуда или к острому (часто катастрофическому) тромбозу;
- разрушение подлежащей сосудистой стенки может привести к образованию аневризмы с вторичным разрывом и/или тромбозом.

Стеноз. Атеросклеротические бляшки в мелких артериях постепенно закрывают просвет сосудов, ограничивая кровоток и приводя к ишемическому повреждению. На ранних стадиях стеноза направленное кнаружи ремоделирование медии сосуда имеет тенденцию

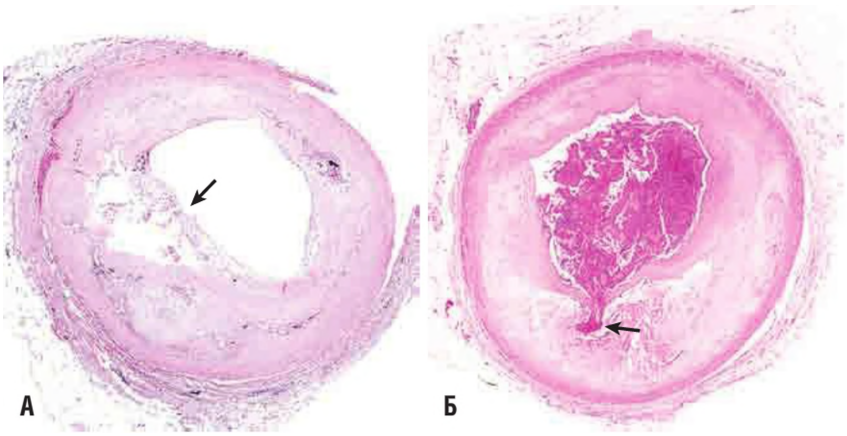


РИС. 11.14 Разрыв атеросклеротической бляшки. **(А)** Разрыв (*стрелка*) без сопутствующего тромбоза у внезапно умершего пациента. **(Б)** Острый тромбоз коронарной артерии после разрыва (*стрелка*) фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, что привело к смерти от инфаркта миокарда [Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61 — Б].

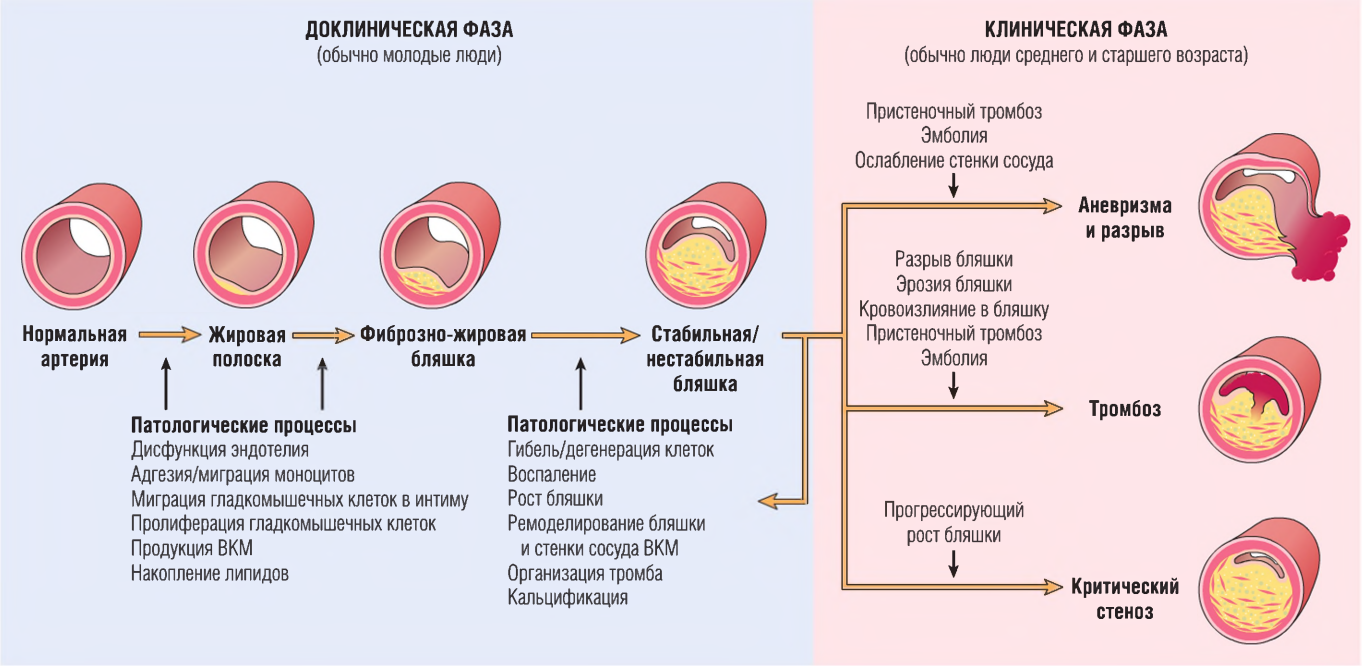


РИС. 11.15 Развитие, морфологические признаки, основные патологические процессы и последствия атеросклероза. ВКМ — внеклеточный матрикс.

сохранять диаметр просвета по мере того, как происходит тотальное расширение сосуда [18]. Однако существует предел ремоделирования кнаружи, и в конце концов бляшка перекрывает кровоток. *Критический стеноз* — это своеобразный Рубикон, когда непроходимость сосуда (окклюзия) существенно ограничивает кровоток и потребность тканей в кислороде и питательных веществах начинает превышать их доставку. В коронарной циркуляции и в других артериальных системах критический стеноз обычно возникает при фиксированной окклюзии ≈ 70% площади просвета пораженного сосуда. При таком стенозе у пациентов появляется классический симптом — боль в груди при физическом напряжении (так называемая *стабильная стенокардия*; *см.* главу 12).

Внезапный *разрыв бляшки* (*см.* далее) — наиболее опасное осложнение. Атеросклероз проявляется и хронически сниженной артериальной перфузией, например окклюзией брыжеечной артерии с ишемией кишечника, хронической ИБС, ишемической энцефалопатией и перемежающейся хромотой (сниженной перфузией конечностей). Эффекты сосудистой окклюзии в конечном счете зависят от доставки артериальной крови и метаболических потребностей пораженной ткани.

Острые изменения бляшки. Вслед за эрозией или разрывом бляшки, как правило, происходит частичный или полный тромбоз сосудов (*см.* рис. 11.14), приводящий к острому некрозу ткани (например, миокарда или головного мозга) [40, 48]. Изменения бляшек подразделяют на три общие категории:

- *образование и разрывы трещин*, затрагивающие высокотромбогенные компоненты бляшки;
- *эрозия и изъязвление*, в результате которых воздействию кровотока подвергается тромбогенная субэндотелиальная базальная мембрана;
- *кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку*, увеличивающее ее объем.

Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом повреждение, вызвавшее такие клинические проявления, не всегда было тяжелым стенозирующим и гемодинамически выраженным. Патологоанатомические и клинические исследования показывают, что большинство бляшек, подвергшихся внезапному разрыву и вызвавших окклюзию коронарных сосудов, до этого обусловливали лишь слабую или умеренную степень стеноза просвета сосуда [49]. Из этого следует неутешительный вывод, что для лиц, не имеющих на данный момент симптомов, существует реальный, но непредсказуемый риск катастрофических коронарных событий. К сожалению, в настоящее время невозможно заранее выявить тех людей, у которых произойдет разрыв бляшки или последующий тромбоз.

Внезапные изменения конфигурации бляшек и тромбоз индуцируются комплексным влиянием внутренних факторов (например, структуры и состава бляшек) и внешних факторов (например, кровяного давления и реактивности тромбоцитов) [40, 50]. Разрыв бляшки свидетельствует о том, что она была не в состоянии противостоять механическому напряжению, обусловленному силой сдвига.

Рассмотрим внутренние и внешние факторы, влияющие на разрыв бляшки. Следует напомнить, что структура бляшки является динамической и это может существенно увеличивать риск ее разрыва. Так, бляш-

ки, содержащие большие участки, заполненные пенистыми клетками и внеклеточными липидами, а также бляшки, у которых фиброзная покрышка тонкая или содержит немного гладкомышечных клеток или кластеры воспалительных клеток, более склонны к разрыву, поэтому эти атеросклеротические бляшки называют *нестабильными бляшками* (рис. 11.16) [48].

Установлено также, что фиброзная покрышка подвергается постоянному ремоделированию, которое может сделать ее чувствительной к острым нарушениям. Коллаген — основной структурный компонент фиброзной покрышки, который обеспечивает ее механическую прочность и стабильность. Таким образом, на стабильность бляшки влияет баланс синтеза и деградации коллагена. Коллаген в атеросклеротической бляшке образуется в основном гладкомышечными клетками, поэтому утрата этих клеток приводит к ослаблению фиброзной покрышки. Кроме того, метаболизм коллагена контролируют матриксные металлопротеиназы (MMP) — ферменты, продуцируемые в основном макрофагами, присутствующими в атеросклеротической бляшке. Активность MMP модулируют тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP), образуемые эндотелиальными, гладкомышечными клетками и макрофагами. Воспалительный процесс в бляшке приводит к деградации коллагена и снижению его синтеза, тем самым снижая механическую прочность фиброзной покрышки (*см.* далее). Следует отметить, что статины могут оказывать благоприятный терапевтический эффект, не только снижая уровень циркулирующего холестерина, но и стабилизируя бляшки за счет снижения воспаления [51].

Важное влияние на стабильность бляшки оказывают и внешние факторы. Так, адренергическая стимуляция способна повысить артериальное давление или индуцировать местную вазоконстрикцию, тем самым усиливая физическое стрессорное воздействие на бляшку. На практике адренергическая стимуляция, ассоциированная с утренним пробуждением и вставанием человека, может вызвать резкий подъем кровяного давления (а вслед за этим повышение реактивности тромбоцитов). Это объясняет причинную связь выраженной циркадной периодичности со временем наиболее частого развития острого инфаркта миокарда (между 6 и 12 час утра) [52]. Сильный эмоциональный стресс также может способствовать разрыву бляшки. Например, при таких катастрофах и бедствиях, как землетрясения, террористические акты, увеличивается количество случаев внезапной смерти [53].

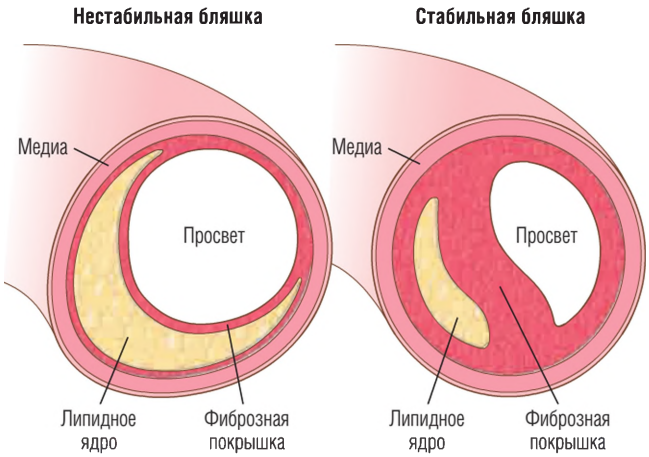


РИС. 11.16 Схематическое изображение нестабильной и стабильной атеросклеротических бляшек. Стабильные бляшки имеют плотную коллагеновую и утолщенную фиброзную покрышку с минимальным воспалением и небольшим липидным центром, тогда как нестабильные бляшки (склонные к разрыву) характеризуются тонкой фиброзной покрышкой, крупным липидным ядром и выраженным воспалением [Libby P: Circulation 91:2844, 1995].

Важно отметить, что не все разрывы бляшки приводят к окклюзионному тромбозу с катастрофическими последствиями. Иногда разрыв бляшки и последующие агрегация тромбоцитов и тромбоз представляют собой распространенные, повторные и часто клинически бессимптомные осложнения атеросклероза. Заживление таких субклинических разрывов бляшки и наслаивающийся тромбоз — важный механизм роста атеросклеротических бляшек.

Тромбоз. Частичный или полный тромбоз, ассоциированный с разрывом бляшки, является ключевым моментом патогенеза острых коронарных синдромов. В наиболее тяжелой ситуации тромбоз сопутствует частично стенозирующей бляшке, приводя к полной окклюзии сосуда. При других вариантах коронарного синдрома (*см.* главу 12) закрытие просвета сосуда тромбом бывает, как правило, неполным. Со временем тромб может размягчаться и уменьшаться в размерах.

Пристеночный тромб в коронарной артерии может превратиться в эмбол. На практике небольшие фрагменты тромботических масс в сосудах микроциркуляции миокарда и микроинфаркты обнаруживаются при аутопсии пациентов, умерших внезапно или после фатального коронарного синдрома. Наконец, тромб является сильным активатором множественных пролиферативных сигналов в гладкомышечных клетках, эти сигналы могут способствовать развитию атеросклеротических поражений.

Вазоконстрикция. При сужении просвета сосуда увеличивается местное механическое напряжение, которое потенцирует разрыв бляшки. Вазоконстрикцию в местах локализации бляшек стимулируют: (1) циркулирующие адренергические агонисты; (2) высвобождаемые местно тромбоцитарные факторы роста; (3) нарушение баланса факторов дилатации (например, оксида азота) и факторов констрикции (например, эндотелина) как результат дисфункции эндотелия; (4) медиаторы, высвобождаемые из периваскулярных воспалительных клеток.

Аневризма и расслоение

Аневризма — это локализованное аномальное расширение кровеносного сосуда (рис. 11.17) или камеры сердца. Аневризма может быть врожденной или приобретенной. Когда аневризма возникает в интактной ослабленной артериальной стенке или истонченной стенке желудочка сердца, ее называют *истинной анев-*

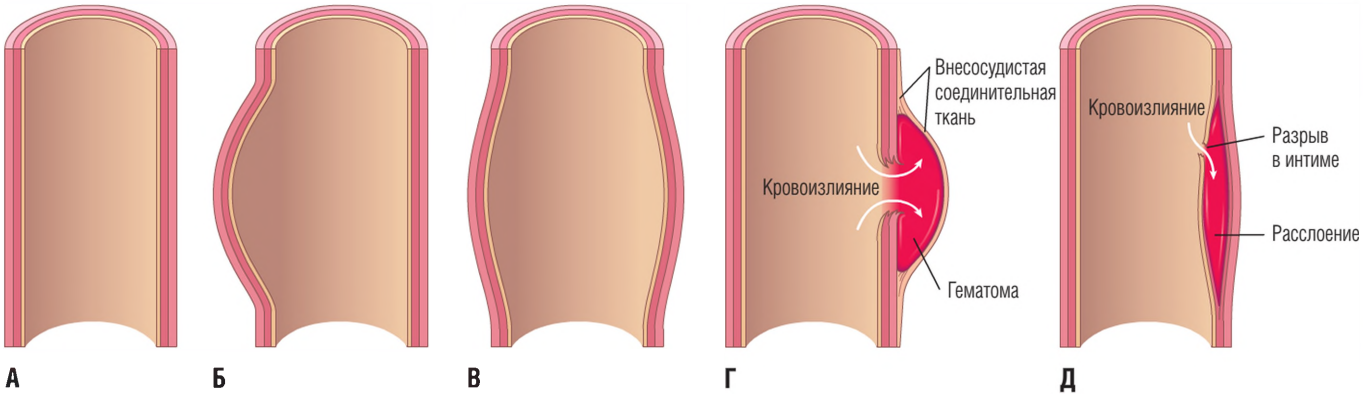


РИС. 11.17 Аневризмы. **(А)** Нормальный сосуд. **(Б)** Истинная аневризма, мешковидный тип: стенка локально выпячивается наружу и может быть истонченной. **(В)** Истинная аневризма, веретенообразный тип: тотальное расширение сосуда без разрыва. **(Г)** Ложная аневризма: разрыв стенки и скопление крови (гематома), ограниченное снаружи прилегающей внесосудистой соединительной тканью. **(Д)** Расслоение: кровь, проникая в стенку сосуда, расслаивает ее. На рисунке видно, что кровь проникает из просвета через разрыв в интиме, однако расслоение также может произойти в результате разрыва *vasa vasorum* в медии.

ризмой. К этому типу относятся атеросклеротические, сифилитические и врожденные сосудистые аневризмы, а также желудочковые аневризмы, образующиеся после трансмурального инфаркта миокарда. *Ложная аневризма* (или *псевдоаневризма*) — это дефект стенки сосуда или камеры сердца, приводящий к образованию гематомы, свободно сообщающейся с внешним пространством (*пульсирующая гематома*). Примерами могут служить разрыв желудочка после инфаркта миокарда, когда гематому ограничивает адгезия перикарда, или утечка крови в месте соединения сосудистого трансплантата с естественной артерией. *Расслоение* артерии происходит в том случае, когда кровь поступает в собственно артериальную стенку, образуя гематому между слоями стенки. Расслоение часто, но не всегда принимает форму аневризмы (*см.* далее). Истинная и ложная аневризмы, так же как и расслоение, могут разрываться, нередко приводя к катастрофическим последствиям.

Аневризмы обычно классифицируют по их форме и величине (*см.* рис. 11.17). *Мешковидные аневризмы* представляют собой сферические выпячивания части сосудистой стенки. Их диаметр варьирует от 5 до 20 см, и они нередко содержат тромботические массы. *Веретенообразные аневризмы* — это диффузное, распространяющееся на всю окружность расширение длинного сегмента сосуда. Диаметр и длина таких аневризм различны. Веретенообразные аневризмы могут захватывать значительную часть дуги аорты, брюшной аорты и даже подвздошных артерий. Эти типы аневризм не имеют специфических клинических проявлений, ассоциированных с какими-либо заболеваниями.

Патогенез аневризм. Артерии состоят из постоянно ремоделирующихся тканей, сохраняющих целостность благодаря синтезу, деградациии и репарации поврежденных компонентов ВКМ. Аневризмы возникают в результате нарушения структуры или функции соединительной ткани стенки сосуда. Хотя здесь приведены примеры наследственных дефектов соединительной ткани, в происхождении распространенных спорадических форм аневризм также большую роль играет ослабление стенки сосудов.

Механизмы, лежащие в основе аневризм:

- *врожденно низкое качество соединительной ткани сосудистой стенки.* Так, при *синдроме Марфана* (*см.* главу 5) нарушение синтеза белка фибриллина обусловливает аберрантную активность TGF-β и прогрессирующее ослабление соединительной ткани; последствием этого является прогрессирующее расширение просвета аорты на фоне ремоделирования неэластичной медии [54]. *Синдром Лойса–Дитца* — другая недавно установленная причина развития аневризм; при этом заболевании мутации TGF-β приводят к аномалиям эластина и коллагена типов I и III. У лиц с этим синдромом аневризмы (даже небольшие) могут чрезвычайно легко разорваться [55]. Слабость сосудистой стенки вследствие нарушения синтеза коллагена типа III служит также отличительным признаком сосудистых форм *синдрома Элерса–Данло* (*см.* главу 5). Нарушение перекрестных связей коллагена, ассоциированное с дефицитом витамина С (аскорбата), — пример пищевого фактора образования аневризмы;
- *баланс процессов деградации и синтеза коллагена изменяется под влиянием воспалительного инфильтрата и образующихся в нем деструктивных протеолитических ферментов.* В частности, повышенная продукция MMP, особенно макрофагами в атеросклеротической бляшке или на фоне васкулита, возможно, способствует развитию аневризмы [56]. Эти ферменты обладают способностью расщеплять практически все компоненты ВКМ в стенке артерий (коллаген, эластин, протеогликаны, ламинин, фибронектин). Одновременно с этим снижение уровня экспрессии TIMP также может способствовать общей деградации ВКМ. Генетическая предрасположенность к формированию аневризмы в услови-

ях воспаления (как при атеросклерозе) может быть связана с полиморфизмами генов MMP и/или TIMP либо с природой местного воспалительного ответа, приводящего к повышенной продукции MMP [57];

- *сосудистая стенка ослабевает вследствие утраты гладкомышечных клеток либо неадекватного синтеза неколлагенового или неэластического ВКМ.* Утолщение интимы при атеросклерозе увеличивает расстояние, которое должны преодолеть диффундирующие кислород и питательные вещества, чтобы достичь медии, в результате чего она подвергается ишемии. Артериальная гипертензия также может существенно сузить артериолы *vasa vasorum* (например, в стенке аорты) и тем самым вызвать ишемию наружного слоя медии. Ишемия проявляется «дегенеративными изменениями» аорты: утрачиваются гладкомышечные клетки или изменяется их синтетический фенотип, что приводит к склерозированию и исчезновению эластических волокон, неадекватному синтезу ВКМ и повышенной продукции аморфного основного вещества (гликозаминогликана). Все эти изменения дают гистологическую картину *кистозной медиодегенерации* (рис. 11.18). Эти изменения неспецифичны и могут быть обнаружены при различных заболеваниях, включая болезнь Марфана и цингу (гиповитаминоз С).

Наибольшую опасность для развития аневризмы аорты представляют атеросклероз и гипертензия. Атеросклероз — наиболее частая причина развития аневризмы брюшной аорты, тогда как гипертензия чаще ассоциируется с аневризмами восходящей части дуги аорты [58]. К другим факторам, ослабляющим сосудистую стенку и приводящим к развитию аневризм, относят травму, васкулит (*см.* далее), врожденные дефекты (например, *мешковидную аневризму*, типичную для сосудов виллизиева круга) (*см.* главу 28) и инфекции (*микотические аневризмы*). Причинами микотических аневризм могут быть: (1) септические эмболы, обычно как осложнение инфекционного эндокардита; (2) распространение гнойного процесса в окружающих тканях; (3) циркулирующие микроорганизмы, непосредственно инфицирующие артериальную стенку. Третичный сифилис в настоящее время считают редкой причиной аневризмы аорты. Облитерирующий эндартериит, характерный для поздней стадии сифилиса, поражает в основном мелкие сосуды, включая *vasa vasorum* грудной аорты. Это ведет к ишемическому поражению медии аорты и ее расширению, иногда захватывающему кольцо аортального клапана [59].

АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ

Ассоциированные с атеросклерозом аневризмы чаще образуются в брюшной аорте. Атеросклеротическая бляшка в интиме сдавливает подлежащую медию и препятствует диффузии питательных веществ и продуктов метаболизма из просвета сосуда в артериальную стенку. В результате медиа подвергается ишемии

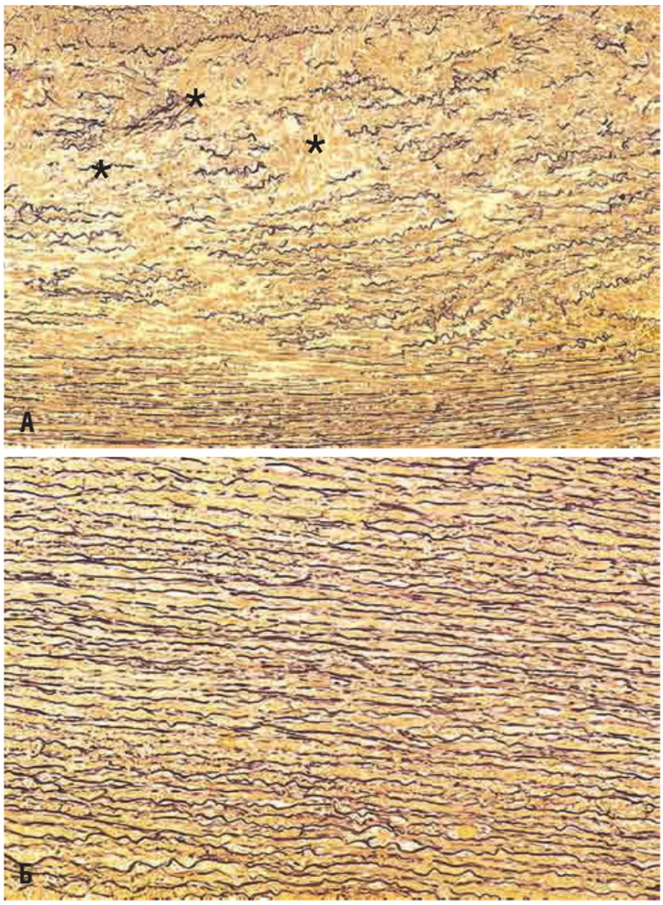


РИС. 11.18 Кистозная медиодегенерация (окрашивание на эластин). **(А)** Поперечный срез медии стенки аорты пациента с синдромом Марфана. Видны заметная фрагментация эластина и участки, лишенные эластина и напоминающие кистозные полости (*). **(Б)** Для сравнения показана нормальная медиа с упорядоченным слоистым расположением эластической ткани.

и некрозу, что приводит к ослаблению и последующему истончению сосудистой стенки. Тем не менее главным фактором, ведущим к формированию аневризмы, является продукция MMP воспалительными клетками инфильтрата [56].

Аневризмы брюшной аорты чаще возникают у мужчин, а также курящих лиц вне зависимости от пола. У людей в возрасте до 50 лет аневризмы брюшной аорты наблюдаются редко. Главной причиной аневризмы брюшной аорты служит атеросклероз, однако очевидно влияние и других факторов, поскольку у мужчин старше 60 лет частота аневризм составляет менее 5%, несмотря на почти 100% распространение атеросклероза брюшной аорты в данной популяции.

Морфология. Располагаясь обычно ниже почечных артерий и выше бифуркации аорты, аневризма брюшной аорты может быть мешковидной или веретенообразной, диаметром до 15 см и длиной до 25 см (рис. 11.19). В типичных случаях интима аневризмы поражена атеросклерозом, медиа разрушена и истончена. Обычно аневризма содержит мягкий, слоистый, слабо организованный пристеночный тромб, который может

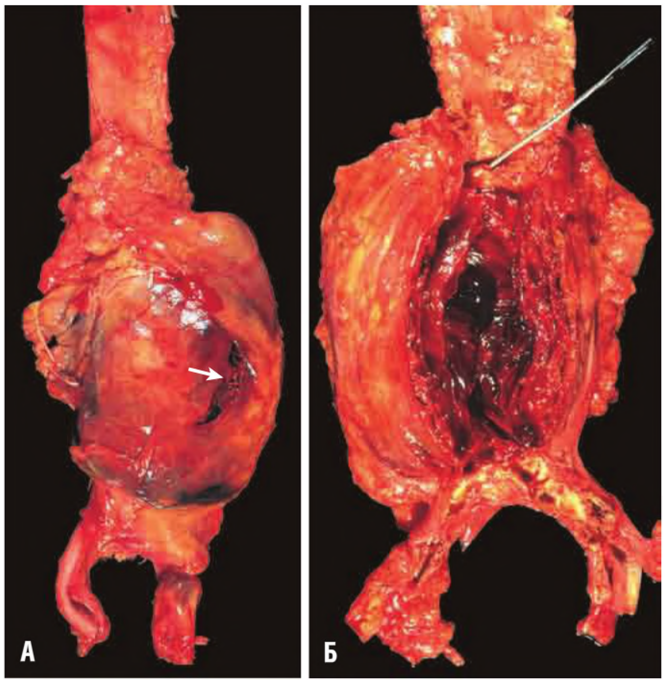


РИС. 11.19 Аневризма брюшной аорты. **(А)** Вид снаружи: крупная аневризма аорты с разрывом (*стрелка*). **(Б)** Вид изнутри: стенка аневризмы крайне тонкая, просвет заполнен крупным слоистым, но в основном неорганизованным тромбом; место разрыва показано зондом.

частично или полностью заполнять расширенный сегмент. Если аневризма захватывает почечную и верхнюю или нижнюю мезентериальные артерии, пристеночный тромб сдавливает либо сужает (или окклюзирует) устья этих сосудов. Нередко аневризме брюшной аорты сопутствуют менее крупные аневризмы подвздошных артерий.

Особого упоминания заслуживают два типа аневризмы брюшной аорты:

- *воспалительная аневризма*. Характеризуется плотным периаортальным фиброзом с выраженным лимфоплазмацитарным воспалением и наличием множества макрофагов и даже гигантских клеток. Причина неизвестна;
- *микотическая аневризма*. Представляет собой поражение, которое инфицируется циркулирующими микроорганизмами, особенно в случаях бактериемии, возникающей в результате первичного сальмонеллезного гастроэнтерита. В дальнейшем нагноение может привести к разрушению медии, потенцирующему быстрое расширение и разрыв аневризмы.

Клинические признаки. Клинические последствия аневризмы брюшной аорты:

- разрыв, влекущий за собой массивное, потенциально фатальное кровоизлияние в брюшную полость или забрюшинное пространство;
- окклюзия ветвей сосуда, приводящая к ишемическому поражению снабжаемых ими тканей. Это относится, в частности, к подвздошной артерии (нижние конечности), почечной артерии (почки), мезентериальной артерии (желудочно-кишечный тракт) и позвоночной артерии (спинной мозг);
- эмболия, источником которой служит атеросклеротическая бляшка или пристеночный тромб;
- воздействие на соседние структуры, например сдавливание мочеточника или эрозия позвонков;
- появление в брюшной полости образования (часто пальпируемого и пульсирующего), симулирующего опухоль.

Риск разрыва аневризмы зависит от ее размера [60]: от 0% в год для аневризмы диаметром 4 см и менее, 1% для аневризмы диаметром 4–5 см до 11% для аневризмы диаметром 5–6 см и 25% в год в случае аневризм, диаметр которых превышает 6 см. Большинство аневризм увеличиваются со скоростью 0,2–0,3 см в год, однако 20% из них растут быстрее. В целом аневризмы диаметром 5 см и более устраняют хирургически, создавая обходной анастомоз с помощью протеза. К настоящему времени для определенной категории пациентов разработан мини-инвазивный внутрисосудистый подход с использованием стентов (введение в просвет сосуда расширяемого проволочного каркаса с покрытием) [61].

Ключевым моментом является своевременное хирургическое вмешательство. Послеоперационная летальность при хирургическом лечении аневризм, не подвергшихся разрыву, составляет ≈ 5%, тогда как летальность при неотложном вмешательстве в случае разрыва аневризмы превышает 50%. Следует еще раз подчеркнуть, что, поскольку атеросклероз представляет собой системное заболевание, у пациента с аневризмой брюшной аорты существует крайне высокая вероятность наличия атеросклероза и в других отделах сосудистого ложа и значительно повышен риск ИБС и инсульта.

АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ

Аневризма грудной аорты, как правило, ассоциируется с гипертензией, хотя все более частыми становятся и другие причины, например синдромы Марфана и Лойса–Дитца [58]. Независимо от этиологии признаками и симптомами аневризмы являются: (1) расширение средостения; (2) нарушение дыхания вследствие расстройств со стороны легких и дыхательных путей; (3) затрудненное глотание вследствие сдавливания пищевода; (4) постоянный кашель из-за раздражения или давления на возвратные нервы гортани; (5) боли, вызываемые эрозией костей (например, ребер и тел позвонков); (6) нарушения работы сердца, т.к. аневризма аорты приводит к растяжению аортального клапана, вызывая его недостаточность, или сужению устьев коронарных артерий, обусловливающему ишемию миокарда; (7) разрыв аорты. Большинство пациентов с сифилитической аневризмой умирают от сердечной недостаточности, индуцированной недостаточностью аортального клапана.

РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ

Расслоение аорты происходит в случае, когда часть кровотока идет обособленно от ламинарного кровото-

ка, образуя наполненный кровью канал внутри стенки аорты (рис. 11.20). Это может иметь катастрофические последствия, если за расслоением следует разрыв и кровь изливается в окружающее сосуд пространство [62]. Расслоение аорты не всегда связано с ее расширением, поэтому следует избегать использования старого термина «расслаивающая аневризма».

Всех пациентов с расслоением аорты можно разделить на две группы: (1) лица в возрасте 40–60 лет с предшествующей гипертензией (свыше 90% случаев расслоения); (2) более молодые пациенты, имеющие системные или локализованные аномалии соединительной ткани аорты (например, при синдроме Марфана). Расслоение также может быть ятрогенным (т.е. осложнением артериальной канюляции во время диагностической катетеризации или возникшим в результате сердечно-легочного шунтирования). В редких случаях расслоение аорты или других артерий, включая коронарные, по неизвестным причинам происходит во время беременности или после нее. При наличии значительного атеросклероза или рубцевания медии, вызванного другой причиной, например сифилисом, расслоение наблюдается редко, т.к. фиброз медии препятствует распространению расслаивающей гематомы.

Патогенез. Гипертензия — основной фактор риска расслоения аорты. У пациентов с гипертензией гипертрофированы *vasa vasorum* медиального слоя аорты вследствие дегенеративных изменений медии и утраты в той или иной степени гладкомышечных клеток в данном слое. Это показывает, что связанное с давлением механическое и/или ишемическое повреждение (вследствие уменьшенного тока крови через *vasa vasorum*) является способствующим фактором. Значительно меньшее число случаев расслоения ассоциируется с поражениями соединительной ткани, изменяющими сосудистый ВКМ (например, синдромами Марфана, Элерса–Данло, дефицитом витамина С, нарушениями метаболизма меди). Однако само повреждение медии, по-видимому, не может служить предпосылкой расслоения или его неизбежности. Независимо от природы этиологических факторов, ослабляющих медию, пусковой механизм разрыва интимы и первичной интрамуральной гематомы аорты почти во всех случаях неизвестен. Как только разрыв произошел, кровь под системным давлением расслаивает медию, формируя гематому. В связи с этим «агрессивная» терапия, направленная на снижение артериального давления, может быть эффективной для ограничения процесса расслоения. В некоторых случаях разрыв *vasa vasorum* способен вызывать образование интрамуральной гематомы *без* разрыва интимы.

Морфология. В большинстве случаев специфических изменений сосудистой стенки не обнаруживают. Часто гистологически выявляют *кистозную медиодегенерацию* (*см.* рис. 11.18). Характерно отсутствие воспаления. Расслоение может произойти и в условиях спонтанной медиодегенерации, т.е. связь структурных изменений с патогенезом расслоения остается неясной.

Расслоение аорты начинается, как правило, с разрыва интимы. В подавляющем большинстве случаев спонтанного расслоения разрыв происходит в восходящей части дуги аорты, обычно в пределах 10 см от аортального клапана (*см.* рис. 11.20А). Чаще такие разрывы поперечные или косые, длиной 1–5 см, с острыми, зазубренными краями. Расслоение может распространяться вдоль аорты ретроградно, в направлении сердца, а также дистально, иногда в подвздошную и бедренную артерии. Расслаивающая гематома (*см.* рис. 11.20Б) распространяется вдоль продольной оси аорты, обычно между медией и адвентицией. Нередко происходит разрыв адвентиции, приводящий к массивному кровоизлиянию, например, в грудную либо брюшную полость или в полость перикарда (*тампонада сердца*) [62]. В некоторых благоприятных случаях расслаивающая гематома «возвращается» в просвет аорты через второй, расположенный дистально разрыв интимы, создавая новый сосудистый просвет и образуя «двухствольную аорту» с ложным просветом [62]. Это предотвращает фатальное экстрааортальное кровотечение. Со временем ложный просвет может эндотелизироваться, и расслоение становится хроническим.

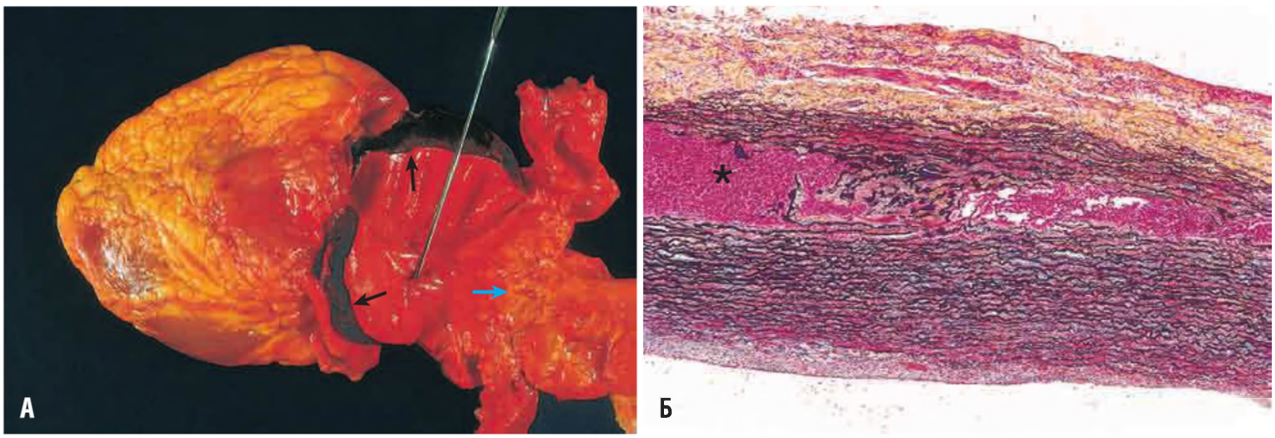


РИС. 11.20 Расслоение аорты. **(А)** Проксимальное расслоение аорты вследствие небольшого косого разрыва интимы (*показано зондом*), в результате чего кровь проникла в медию и образовалась интрамуральная гематома (*черные стрелки*). Обратите внимание, что разрыв интимы произошел в участке, в основном свободном от атеросклеротических бляшек, и что распространение интрамуральной гематомы остановилось дистальнее области с атеросклерозом (*голубая стрелка*). **(Б)** Гистологическая картина расслоения. Видна интрамуральная гематома аорты (*). На этом срезе эластические слои аорты имеют черный цвет, кровь — красный (окрашивание по Мовату).

Клинические признаки. Риск и осложнения расслоения аорты в значительной степени зависят от пораженной области (или областей). Наиболее серьезные осложнения возникают, когда расслоение захватывает аорту в области от аортального клапана до дуги аорты. Расслоения подразделяют на 2 типа (рис. 11.21):

- *расслоения типа A* (или типов I и II по классификации Де Бейки). Проксимальные поражения захватывают либо только восходящий, либо восходящий и нисходящий отделы аорты. Это наиболее распространенные и опасные поражения;
- *расслоения типа B* (или типа III по классификации Де Бейки). Поражения не затрагивают восходящий отдел и дугу аорты, а начинаются дистальнее левой подключичной артерии.

Классическим клиническим признаком расслоения аорты являются внезапные мучительные боли, возникающие вначале обычно в передней части грудной клетки, иррадиирующие в спину между лопатками и распространяющиеся вниз по мере прогрессирования расслоения. Эту боль можно спутать с таковой при инфаркте миокарда. Наиболее частой причиной смерти служит разрыв участка расслоения и кровоизлияние в перикардиальную, плевральную или брюшную полость. Ретроградное расслоение в корне аорты может вызвать разрыв аортального клапана.

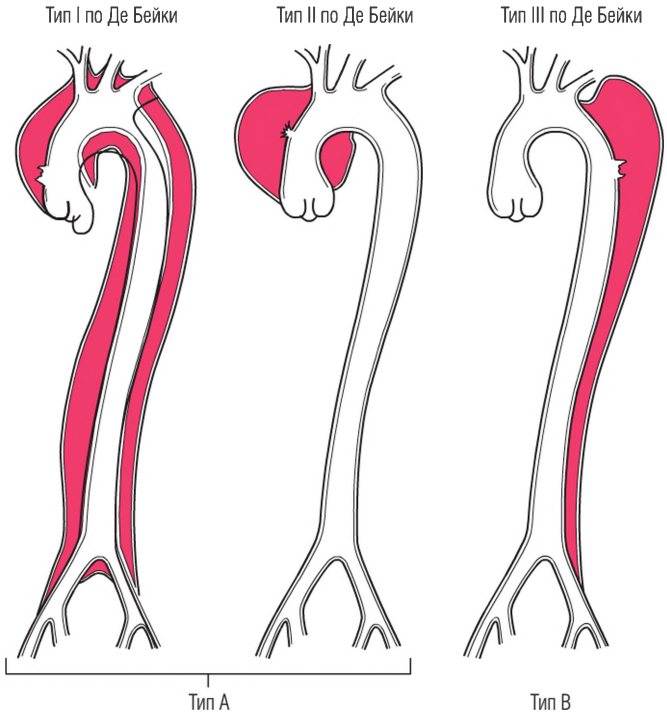


РИС. 11.21 Классификация расслоений аорты. Расслоение типа A (проксимальное) захватывает восходящий отдел и дугу аорты и представляет собой либо часть более обширного расслоения (тип I по классификации Де Бейки), либо изолированное расслоение (тип II по классификации Де Бейки). Расслоение типа B (дистальное) происходит вне зоны ответвления крупных сосудов (тип III по классификации Де Бейки). Серьезные осложнения наблюдаются преимущественно при расслоениях типа A.

Общие клинические признаки расслоения аорты: тампонада сердца, недостаточность аортального клапана, инфаркт миокарда, распространение расслоения на крупные брахиоцефальные артерии либо коронарные, почечные, мезентериальные или подвздошные артерии, обструкция сосудов и ассоциированные с ней ишемические последствия. Сдавление артерий спинного мозга может вызвать поперечный миелит.

В прошлом расслоение аорты, как правило, приводило к летальному исходу, однако к настоящему времени прогноз заметно улучшился. Быстрая постановка диагноза, назначение интенсивной антигипертензивной терапии и проведение хирургического вмешательства, включая пликацию стенки аорты, позволяют спасти до 75% таких пациентов.

Васкулит

Васкулит — это общий термин, означающий воспаление сосудистой стенки. Клинические признаки различных видов васкулита различаются и в значительной степени зависят от локализации пораженного участка сосудистого ложа (например, в центральной нервной системе, сердце или тонкой кишке). Помимо симптомов, определяемых специфичностью пораженной ткани (или тканей), клинические признаки обычно включают конституциональные особенности и симптомы, такие как лихорадка, миалгии, артралгии и недомогание.

Васкулитом могут быть поражены сосуды любого типа практически каждого органа. Чаще страдают небольшие сосуды — артериолы, капилляры и венулы [63]. Некоторые виды васкулита поражают сосуды определенной величины или локализации. Например, одни виды васкулита наблюдаются главным образом в аорте и артериях среднего калибра, тогда как другие поражают только артериолы. Различают около 20 основных видов васкулита. Сделаны попытки их классификации по размеру сосудов, роли иммунных комплексов, присутствию специфических аутоантител, образованию гранулем, органоспецифичности и даже по расовым отличиям. Несмотря на продолжающиеся разработки [64], классификация Chapel Hill остается наиболее приемлемой (табл. 11.4; рис. 11.22) [65]. Как будет показано далее, многие васкулиты имеют схожую клиническую картину и патологические проявления.

Наиболее распространенные механизмы васкулита — иммуноопосредованное воспаление и прямая инвазия сосудистой стенки инфекционными агентами. Однако инфекции способны вызывать неинфекционный васкулит непрямым путем, индуцируя образование иммунных комплексов или перекрестную реактивность. Крайне важно дифференцировать инфекционные и иммунные механизмы заболевания, поскольку иммуносупрессивная терапия, эффективная при иммуноопосредованном васкулите, может существенно ухудшить течение инфекционного васкулита. Физические и химические поражения, вызванные, например, облучением, механической травмой или токсинами, также могут вызвать васкулит.

ТАБЛИЦА 11.4 Классификация и характеристика некоторых васкулитов, опосредованных иммунными комплексами

Тип васкулита*	Примеры	Описание
Васкулит крупных сосудов Аорта и ее крупные ветви, идущие к конечностям, голове и шее	Гигантоклеточный васкулит	Гранулематозное воспаление; часто поражает височную артерию; обычно наблюдается у пациентов старше 50 лет и ассоциируется с ревматической полимиалгией
	Артериит Такаясу	Гранулематозное воспаление; обычно наблюдается у пациентов моложе 50 лет
Васкулит сосудов среднего калибра Крупные висцеральные артерии и их ветви	Узелковый полиартериит	Некротизирующее воспаление; обычно поражает почечные артерии, но не затрагивает сосуды легких
	Болезнь Кавасаки	Артериит с мукокутанным вовлечением лимфоузлов; обычно наблюдается у детей; могут быть поражены коронарные артерии с образованием аневризмы и/или тромбозом
Васкулит мелких сосудов Артериолы, венулы, капилляры, иногда небольшие артерии	Гранулематоз Вегенера	Гранулематозное воспаление, поражающее дыхательные пути, и некротизирующее воспаление небольших сосудов, включая сосуды клубочков почек; ассоциируется с PR3-ANCA
	Синдром Черджа–Стросс	Эозинофильно-гранулематозное воспаление, поражающее дыхательные пути, и некротизирующее воспаление мелких сосудов; ассоциируется с астмой, эозинофилией, MPO-ANCA
	Микроскопический полиангиит	Некротизирующее воспаление мелких сосудов с небольшим количеством иммунных комплексов или их отсутствием; возможно некротизирующее воспаление мелких сосудов и сосудов среднего калибра; часто некротизирующий гломерулонефрит и легочный капиллярит; ассоциируется с MPO-ANCA

* Обратите внимание, что некоторые васкулиты крупных и мелких сосудов могут поражать сосуды среднего калибра, однако васкулиты сосудов крупного и среднего калибра не поражают сосуды меньше, чем артерии.

MPO-ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе; PR3-ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3.

[Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994.]

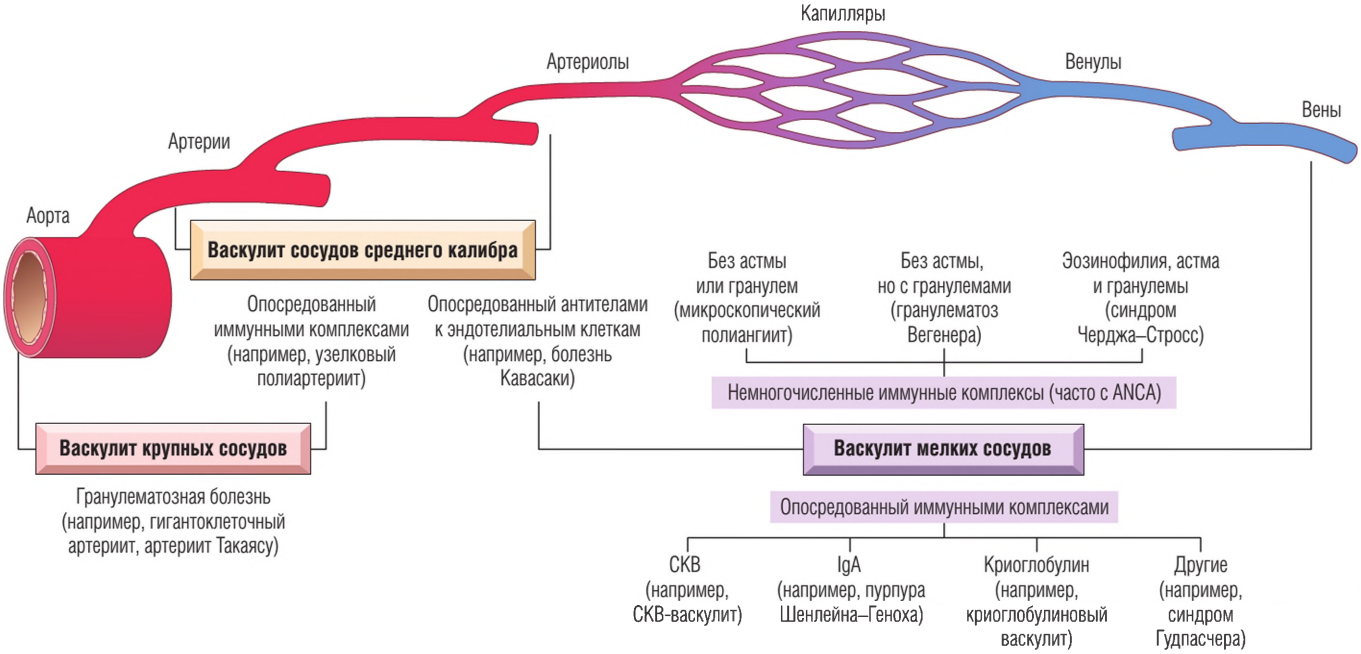


РИС. 11.22 Типичные участки сосудистой системы, поражаемые наиболее распространенными видами васкулита, а также предполагаемая этиология этих поражений. Обратите внимание на значительное перекрытие распределения. ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Ig — иммуноглобулин; СКВ — системная красная волчанка [Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:10, 2007].

НЕИНФЕКЦИОННЫЙ ВАСКУЛИТ

Основные иммунологические факторы, которые инициируют неинфекционный васкулит: (1) отложение иммунных комплексов; (2) наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител; (3) наличие антител к эндотелиальным клеткам.

Иммунные комплексы. Нарушения при отложении иммунных комплексов схоже с экспериментально индуцированными нарушениями, обусловленными иммунными комплексами, — реакцией Артюса и сывороточной болезнью (*см.* главу 6). Многие системные иммунные заболевания, например системная красная волчанка (СКВ) и узелковый полиартериит, проявляются как васкулит, опосредованный иммунными комплексами. В пораженных васкулитом тканях обычно выявляют антитела и компоненты системы комплемента, хотя природу антигенов, ответственных за их отложение, установить часто невозможно. Можно обнаружить также комплексы антиген–антитело (например, ДНК–антиДНК при СКВ-ассоциированном васкулите; *см.* главу 6), хотя чувствительность и специфичность тестов для определения циркулирующих иммунных комплексов являются низкими. Кроме того, иммунные комплексы играют определенную роль при следующих видах васкулитов:

- васкулите, опосредованном *лекарственной гиперчувствительностью*. В основе такого васкулита лежит образование иммунных комплексов. В некоторых случаях лекарственные средства (например, пенициллин) связываются с белками сыворотки. Другие агенты, такие как стрептокиназа, сами являются чужеродными белками. В обоих случаях антитела к белкам, модифицированным лекарственными средствами, или к чужеродным молекулам вызывают образование иммунных комплексов. Клинические проявления широко варьируют, однако чаще всего наблюдаются в коже (*см.* далее). Они могут быть слабыми и самокупирующимися или тяжелыми и даже фатальными. Васкулит, опосредованный лекарственной гиперчувствительностью, важно идентифицировать, т.к. прекращение использования лекарственного средства обычно приводит к купированию заболевания;
- васкулите, вторичном по отношению к *вирусной инфекции*. Антитела к вирусным белкам образуют иммунные комплексы, которые могут быть обнаружены в сыворотке и поражениях сосудов. Так, до 30% пациентов, страдающих узелковым полиартериитом (*см.* далее), инфицированы вирусом гепатита B; инфекция вызывает васкулит, обусловленный поверхностным антигеном вируса гепатита B (HBsAg) и антителами анти-HBsAg.

Во многих случаях остается неясным, образуются ли иммунные комплексы в каком-то другом месте, а затем откладываются в определенных сосудах или образуются *in situ* из присутствующего в сосудистой стенке антигена, с которым связываются циркулирующие антитела (*см.* главу 6). Кроме того, нередко при этом виде васкулита комплексы антиген–антитело немногочисленны. Можно полагать, что ко времени постановки диагноза на основании исследования тканей иммунные комплексы в них уже отсутствуют или в патогенезе включаются какие-то другие механизмы.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела. У многих пациентов с васкулитом обнаруживают циркулирующие антитела, реагирующие с антигенами цитоплазмы нейтрофилов, — *антинейтрофильные цитоплазматические антитела* (ANCA). Эти антитела составляют гетерогенную группу аутоантител, направленных против компонентов (главным образом ферментов) первичных гранул нейтрофилов, лизосом моноцитов и эндотелиальных клеток. Ранее ANCA классифицировали соответственно их внутриклеточному распределению: *цитоплазматические* (c-ANCA) и *перинуклеарные* (p-ANCA). В настоящее время ANCA различают по антигенам-мишеням:

- *антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе* (MPO-ANCA). MPO — это компонент лизосомных гранул, в обычных условиях участвующий в образовании свободных радикалов кислорода (*см.* главу 2). MPO-ANCA индуцируют разнообразные терапевтические агенты, в частности пропилтиоурацил. Эти антитела также называют p-ANCA;
- *антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3* (PR3-ANCA). PR3 является компонентом азурофильных гранул нейтрофилов и гомологична многочисленным микробным пептидам, что объясняет появление PR3-ANCA [66]. Эти антитела также называют c-ANCA.

PR3-ANCA не обладают высокой специфичностью, но их обычно обнаруживают у пациентов с гранулематозом Вегенера. Присутствие MPO-ANCA характерно для микроскопического полиангиита и синдрома Черджа–Стросс (*см.* далее). На связь определенных ANCA с заболеваниями также влияют расовые и географические особенности.

ANCA — полезный диагностический маркер при васкулитах, ассоциированных с этими антителами. Высота титра ANCA может отражать степень активности воспалительного процесса. Титр ANCA возрастает также при рецидивах заболевания. Тесная связь титров ANCA с активностью заболевания указывает на патогенетическую роль этих антител. Точные механизмы такой зависимости неизвестны, однако ANCA могут непосредственно активировать нейтрофилы и тем самым стимулировать высвобождение реактивных метаболитов кислорода и протеолитических ферментов. Эти процессы в сосудах приводят к взаимодействию нейтрофилов с эндотелиальными клетками и последующему повреждению эндотелия [67].

Кроме того, антигены для ANCA локализуются в основном внутриклеточно, поэтому труднодоступны для циркулирующих антител. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что специфичные для ANCA антигены либо конститутивно присутствуют в небольшом количестве на плазматической

мембране, либо транслоцируются на клеточную поверхность активированных и подвергающихся апоптозу нейтрофилов [66, 68].

Предполагаемый механизм васкулита, ассоциированного с ANCA, можно представить следующим образом [66, 68]:

- лекарственные средства или перекрестно реагирующие антигены микроорганизмов индуцируют образование ANCA. С другой стороны, стимулировать образование ANCA (при соответствующем уровне чувствительности организма) может экспрессия PR3 и MPO на клеточной поверхности или их высвобождение нейтрофилами (например, в случае инфекции);
- последующая инфекция, действие эндотоксинов или другие воспалительные стимулы вызывают продукцию цитокинов, например TNF, индуцирующих поверхностную экспрессию PR3 и MPO нейтрофилами и клетками других типов;
- ANCA реагируют с клетками, активированными этими цитокинами, и либо прямо повреждают клетки (например, эндотелиальные), либо индуцируют дальнейшую активацию клеток (например, нейтрофилов);
- активированные ANCA нейтрофилы дегранулируют и высвобождают реактивные метаболиты кислорода, токсичные для эндотелиальных клеток, непосредственно повреждая эндотелий и опосредованно — другие ткани.

Следует отметить, что у некоторых пациентов с воспалительными заболеваниями, но в отсутствие васкулита (в частности, при воспалительном заболевании кишечника, первичном склерозирующем холангите, ревматоидном артрите) обнаруживают ANCA не к PR3 и MPO, а к другим компонентам.

Антитела к эндотелиальным клеткам. Присутствие этих антител может предрасполагать к развитию определенного вида васкулитов, например болезни Кавасаки (*см.* далее) [69, 70].

Далее кратко рассмотрим наиболее изученные васкулиты, опять же подчеркивая, что между ними существует значительный перекрест симптомов. Кроме того, необходимо иметь в виду, что у некоторых пациентов с васкулитом отсутствуют классические признаки, которые позволили бы отнести заболевание к определенному виду.

Гигантоклеточный артериит

Гигантоклеточный артериит — наиболее частый вид васкулита среди пожилых. Это хроническое, обычно гранулематозное воспаление сосудов небольшого и крупного калибра, поражающее преимущественно артерии головы, в особенности височные артерии (отсюда второе название этого заболевания — *височный артериит*), но также артерии позвоночника и глаз [71].

Вовлечение в процесс артерий глаз может привести к полной потере зрения, поэтому при гигантоклеточном артериите необходимы срочная диагностика и лечение. Заболевание может поражать и другие артерии, включая аорту (*гигантоклеточный аортит*).

Патогенез. Причина гигантоклеточного васкулита остается неясной, хотя большинство данных свидетельствует о роли инициального Т-клеточного ответа на неизвестный антиген, возможно присутствующий в сосудистой стенке. Провоспалительные цитокины (в частности, TNF) и гуморальный иммунный ответ на антигены эндотелиальных клеток, вероятно, способствуют возникновению заболевания [72]. Иммунную этиологию подтверждают характерная гранулематозная реакция, корреляция с некоторыми гаплотипами лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II и реакция организма на терапию стероидами. Причины преимущественного поражения височных артерий неизвестны.

Морфология. В пораженных сегментах артерий образуется узелковое утолщение интимы (иногда тромбоз), уменьшающее диаметр просвета сосуда. Поражением классического типа является гранулематозное воспаление средней оболочки, приводящее к фрагментации эластической мембраны. Присутствует инфильтрат, состоящий из Т-клеток (CD4+ > CD8+) и макрофагов. Многоядерные гигантские клетки выявляют более чем в 75% правильно полученных биоптатов (рис. 11.23). В некоторых случаях гранулемы и гигантские клетки практически отсутствуют и поражение представляет собой неспецифический панартериит с присутствием преимущественно лимфоцитов и макрофагов. Воспалительные изменения не распространяются по всему сосуду, а прерываются длинными сегментами относительно неповрежденной артерии. Для стадии излечения характерны рубцевание медии и утолщение интимы обычно с остаточной фрагментацией эластической ткани.

Клинические признаки. Височный артериит редко возникает у лиц младше 50 лет. Симптомы могут быть неопределенными и носить общий характер (лихорадка, утомляемость, потеря массы тела), или появляется боль в области лица либо головы, особенно интенсивная по ходу поверхностной височной артерии, которая может быть болезненной при пальпации. Симптомы со стороны глаз (связанные с вовлечением в процесс глазной артерии) появляются внезапно у ≈ 50% пациентов. Симптомы варьируют от диплопии до полной потери зрения. Диагноз ставят по результатам биопсии и гистологического исследования. Поскольку гигантоклеточный артериит отличается выраженным сегментарным характером, при биопсии должен быть получен фрагмент артерии длиной не менее 2–3 см. Однако даже отрицательный результат биопсии не исключает гигантоклеточный артериит. Лечение кортикостероидами в целом эффективно, а в рефрактерных к этой терапии случаях можно надеяться на успех анти-TNF-терапии [71].

Артериит Такаясу

Артериит Такаясу — это гранулематозное воспаление крупных артерий и артерий среднего калибра, характеризующееся в основном нарушениями со стороны

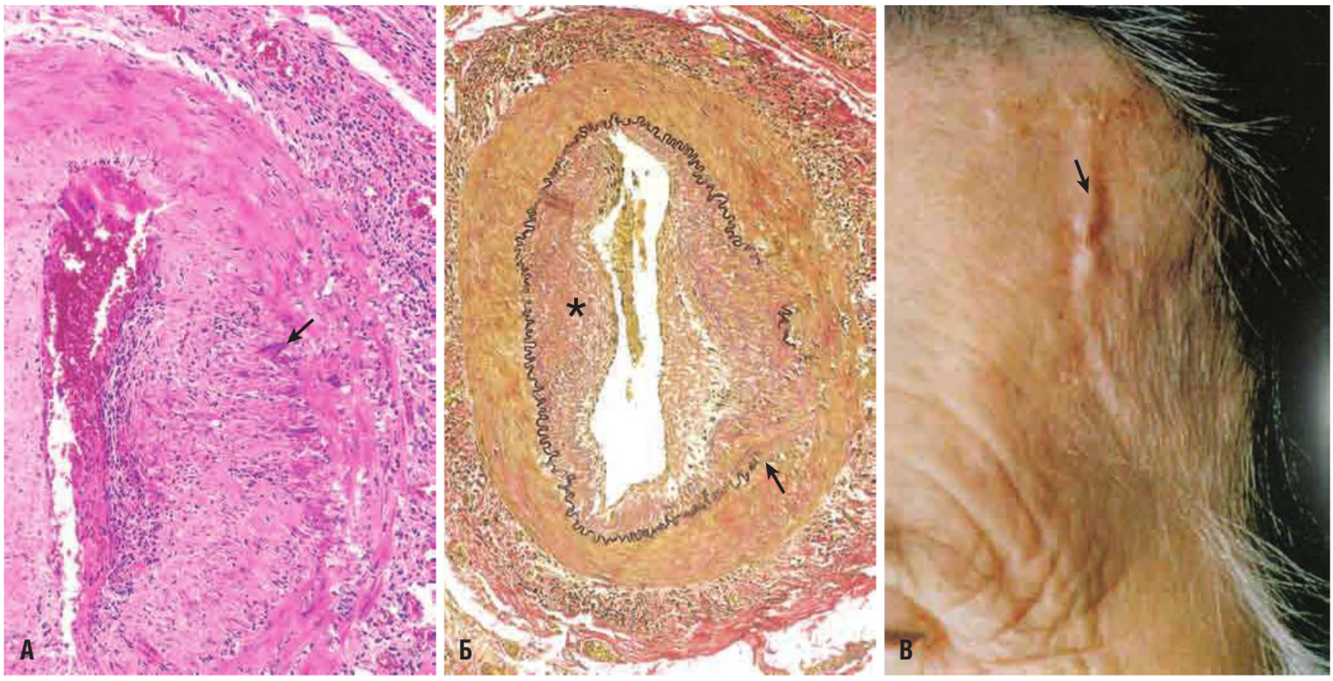


РИС. 11.23 Гигантоклеточный артериит. **(А)** Срез височной артерии, окрашенный гематоксилином и эозином, на котором видны гигантские клетки в дегенерировавшей внутренней эластической мембране при активном артериите (*стрелка*). **(Б)** Окрашивание эластической ткани выявляет очаговое разрушение внутренней эластической мембраны (*стрелка*) и утолщение интимы (*), характерное для длительного или излеченного артериита. **(В)** При исследовании височной артерии пациента с гигантоклеточным артериитом на поверхности головы обнаружен утолщенный, узловатый и болезненный при надавливании сегмент сосуда (*стрелка*) [Salvarani C et al.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002 — В].

органов зрения и заметным ослаблением пульсации сосудов верхних конечностей (отсюда другое название заболевания — *болезнь отсутствия пульса*). Артериит Такаясу проявляется трансмуральным фиброзным утолщением аорты, особенно ее дуги и ветвей, и резким сужением просвета брахиоцефальных артерий (рис. 11.24). Поражения аорты имеют общие с гигантоклеточным аортитом признаки, включая клинические и гистологические. Дифференциальную диагностику между этими заболеваниями обычно проводят на основании возраста пациентов. Если пациент старше 50 лет, то говорят о гигантоклеточном аортите, если пациент моложе 50 лет, ставят диагноз «аортит Такаясу» [64]. Заболевание ассоциируется с HLA-гаплотипами и чаще всего встречается среди жителей Японии. Причины и патогенез заболевания неизвестны, хотя подозревают участие иммунных механизмов [71, 72].

Морфология. При классическом артериите Такаясу поражается дуга аорты. У ≈ 30% пациентов оказываются пораженными также другие части аорты и ее ветви. Легочная артерия вовлекается в 50% случаев. Сходным образом могут быть поражены коронарные и почечные артерии. Обнаруживаются беспорядочные утолщения сосудистой стенки вместе с гиперплазией интимы. Если в процесс вовлечена дуга аорты, просвет крупных сосудов может быть значительно сужен и даже облитерирован (*см.* рис. 11.24А, Б). Такое сужение объясняет слабость пульса в периферических артериях. Гистологические изменения варьируют от адвентициальной мононуклеарной инфильтрации с образованием скоплений лейкоцитов вокруг *vasa vasorum* до интенсивного мононуклеарного воспаления в медии, гранулематозного воспаления с присутствием многочисленных гигантских клеток и рассеянных небольших очагов некроза в медии. Гистологическая картина (*см.* рис. 11.24В) неотличима от таковой при гигантоклеточном артериите. По мере прогрессирования заболевания коллагеновое рубцевание с присоединением хронического воспалительного инфильтрата происходит во всех трех слоях сосудистой стенки. Иногда вовлечение в процесс корня аорты вызывает недостаточность аортального клапана.

Клинические признаки. Первичные симптомы обычно неспецифичны и включают утомляемость, снижение массы тела и лихорадку. По мере прогрессирования заболевания появляются симптомы со стороны сосудистой системы и начинают доминировать в клинической картине. К ним относятся снижение кровяного давления и ослабление пульса в верхних конечностях, нарушения зрения, геморрагии в сетчатку глаза, способные вызвать полную слепоту; наблюдаются также неврологические расстройства. Вовлечение в процесс дистальных отделов аорты может проявиться перемежающейся хромотой. Поражение легочной артерии связано с легочной гипертензией, а коронарных артерий — с развитием инфаркта миокарда. Изменения в почечных артериях приводят к артериальной гипертензии у ≈ 50% пациентов. Течение заболевания вариабельно. В одних случаях оно быстро прогрессирует, в других наступает бессимптомная стадия длительностью 1–2 года, что дает шанс длительной выживаемости, хотя порой с нарушениями зрения и неврологическими расстройствами.

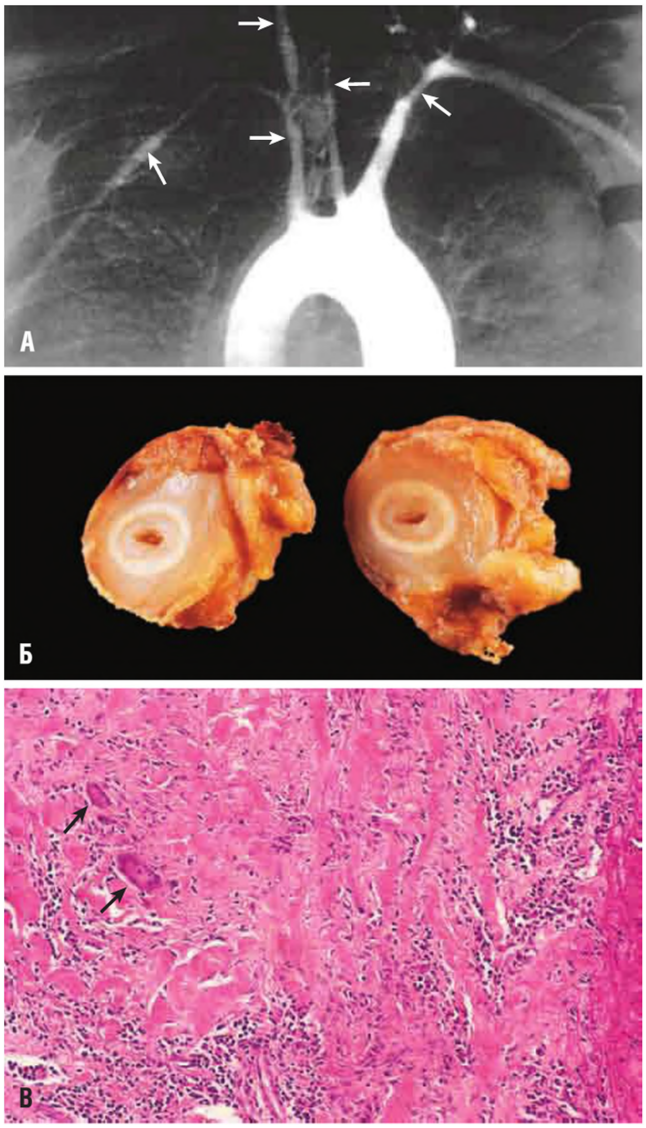


РИС. 11.24 Артериит Такаясу. **(А)** Ангиограмма дуги аорты, показывающая сужение брахиоцефального ствола, сонной и подключичной артерий (*стрелки*). **(Б)** Макрофотография двух поперечных срезов правой сонной артерии, сделанная при аутопсии того же пациента. Видно заметное утолщение интимы с минимальным остаточным просветом. **(В)** Гистологическая картина активного артериита Такаясу: разрушение медии артерии в результате мононуклеарного воспаления с присутствием гигантских клеток (*стрелки*).

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит — это системное воспаление артерий среднего калибра и мелких (но не артериол, капилляров или венул), обычно захватывающее почечные и висцеральные артерии, но оставляющее интактной легочную сосудистую систему. Заболевание не ассоциируется с ANCA, однако ≈ 30% пациентов с узелковым полиартериитом больны хроническим гепатитом B, а в пораженных сосудах присутствуют комплексы HBsAg–HbsAb, свидетельствуя об этиологической роли иммунных комплексов (*см.* главу 6) в заболевании индивидов этой группы. Тем не менее в большинстве случаев причина остается неизвестной. Возможны этиологические и клинические различия между классическим идиопатическим узелковым полиартериитом, кожными формами узелкового полиартериита и узелковым полиартериитом, ассоциированным с хроническим гепатитом [73, 74]. Клинические проявления обусловлены ишемией и инфарктами пораженных тканей и органов [73].

Морфология. Классический узелковый полиартериит характеризуется *сегментарным трансмуральным некротизирующим воспалением артерий среднего калибра и мелких.* Поражаются артерии следующих органов (в порядке уменьшения частоты): почек, сердца, печени и желудочно-кишечного тракта. Обычно затрагивается только часть окружности сосуда, как правило в местах разветвления. Воспалительный процесс *ослабляет стенку артерий* и может привести к образованию аневризмы или даже к разрыву. *Нарушение перфузии* тканей ведет к изъязвлению, инфарктам, ишемической атрофии или геморрагиям, что может быть первым признаком заболевания.

Острая фаза характеризуется наличием *трансмурального воспаления* стенки артерии с образованием смешанного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов, эозинофилов и мононуклеарных клеток. Часто воспаление сопровождается *фибриноидным некрозом* (рис. 11.25). Возможен тромбоз артерий. Позднее острый воспалительный инфильтрат замещается *фиброзным* (иногда узелковым) *утолщением стенки сосуда*, которое может распространиться на адвентицию. Характерно, что в различных сосудах или даже в пределах одного сосуда сосуществуют все стадии активности процесса (от ранней до поздней), что свидетельствует о текущем и рецидивирующем патогенном воздействии.

Клинические признаки. Обычно узелковым полиартериитом заболевают молодые взрослые люди, однако он встречается также у детей и пожилых. Течение может быть острым, подострым или хроническим, часто ремиттирующим и эпизодическим с длительными бессимптомными интервалами. Заболевание поражает разные сосуды, поэтому клинические признаки и симптомы узелкового полиартериита настолько разно-

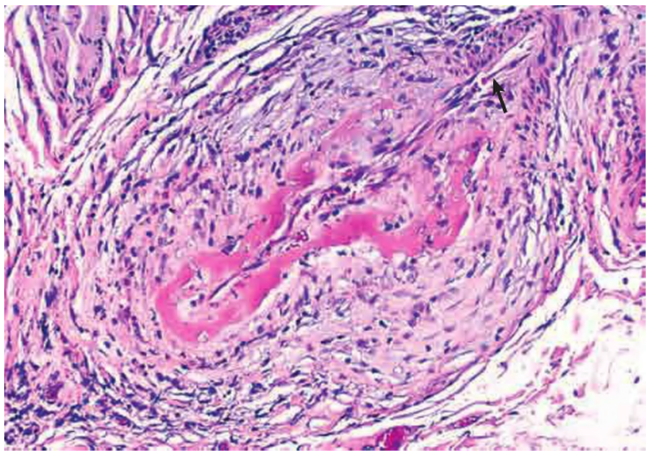


РИС. 11.25 Узелковый полиартериит. Сегментарный фибриноидный некроз и тромботическая окклюзия просвета этой небольшой артерии. Обратите внимание, что часть стенки сосуда вверху справа (*стрелка*) осталась непораженной [предоставлено Sidney Murphree, M.D., Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

образны, что врач не всегда может связать их с поражением сосудов. Наиболее частые проявления узелкового полиартериита — недомогание, лихорадка и снижение массы тела, а также гипертензия (обычно быстро прогрессирующая из-за вовлечения в процесс почек), боль в животе и мелена (кровянистый стул) в результате поражения сосудов желудочно-кишечного тракта, диффузная мышечная ломота и боль и периферический неврит. Поражение артерий почек часто бывает тяжелым и является основной причиной смерти больного. В отсутствие лечения заболевание в большинстве случаев имеет летальный исход либо во время внезапного острого приступа, либо как результат затяжного течения. Однако лечение кортикостероидами и циклофосфамидом приводит к ремиссии или излечению в 90% случаев.

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки представляет собой острое фебрильное, обычно самокупирующееся заболевание (80% составляют дети в возрасте до 4 лет), ассоциированное с артериитом, поражающим крупные и среднего калибра сосуды и даже мелкие артерии. Второе название заболевания — *мукокутанный синдром поражения лимфоузлов*. Болезнь Кавасаки — ведущая причина приобретенных болезней сердца у детей. Клиническая значимость заболевания состоит прежде всего в том, что оно предрасполагает к вовлечению в патологический процесс коронарных артерий. Такой коронарный артериит может вызвать образование аневризмы или тромбоз, что приведет к острому инфаркту миокарда. Первоначально болезнь была описана в Японии, однако в последние годы все больше случаев регистрируют в США и других странах. Этиология точно не известна, предполагают, что васкулит возникает в результате реакции гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной Т-клетками, в ответ на еще не идентифицированный антиген. Продукция цитокинов и активация макрофагов сопровождаются поликлональной активацией В-клеток. Образуются аутоантитела к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам, вызывающие острый васкулит. В настоящее время полагают, что индуцировать заболевание у генетически восприимчивых индивидов способны разнообразные инфекционные агенты (вероятнее всего, вирусы) [69, 70].

Морфология. Как и при узелковом полиартериите, поражение характеризуется выраженным воспалением, захватывающим всю толщину стенки сосуда. Фибриноидный некроз обычно менее значителен. Острый васкулит затухает спонтанно или в ответ на терапию, тем не менее он может индуцировать образование аневризмы или тромбоз. Как и в случае артериита, развившегося по другим причинам, заживление поражения может сопровождаться обструктивным утолщением интимы. Патологоанатомические изменения вне сердечно-сосудистой системы редко бывают значительными.

Клинические признаки. При болезни Кавасаки наблюдаются эритема и эрозия конъюнктивы и слизистой оболочки полости рта, отеки стоп и кистей рук, эритема кожи ладоней и подошв, шелушащаяся сыпь и увеличение шейных лимфоузлов. У ≈ 20% пациентов без лечения развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, начиная от бессимптомного коронарного артериита и заканчивая более серьезными последствиями, в числе которых расширение коронарных артерий с образованием аневризм (в т.ч. крупных, размером 7–8 мм) с разрывом или тромбозом, инфаркт миокарда и внезапная смерть. Лечение внутривенным введением иммуноглобулина и использование ацетилсалициловой кислоты снизило частоту поражения коронарных артерий до ≈ 4% [69, 70].

Микроскопический полиангиит

Это некротизирующий васкулит, поражающий, как правило, капилляры, а также артериолы и венулы меньшего размера, чем при узелковом полиартериите. В редких случаях в процесс могут быть вовлечены более крупные артерии. Заболевание также называют *васкулитом гиперчувствительности* или *лейкоцитокластическим васкулитом*. В отличие от узелкового полиартериита при микроскопическом полиангиите наблюдается определенная тенденция: все поражения у одного пациента имеют одну стадию развития. Патологическим процессом могут быть охвачены слизистые оболочки, легкие, головной мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт, почки и мышцы. Особенно часто наблюдаются некротизирующий гломерулонефрит (90%) и легочный капиллярит. Диссеминированные поражения сосудов, свойственные васкулиту гиперчувствительности, могут быть также компонентом других заболеваний (например, пурпуры Шенлейна–Геноха, эссенциальной смешанной криоглобулинемии и васкулита, ассоциированного с патологией соединительной ткани) [66, 75].

Патогенез. В некоторых случаях образуются антитела к таким антигенам, как лекарственные средства (например, пенициллин), микроорганизмы (например, стрептококки), гетерологичные белки и белки опухолей. Это может привести к отложению иммунных комплексов или индуцировать вторичный иммунный ответ (т.е. продукцию p-ANCA), оказывающий в конечном итоге патогенный эффект. Однако большинство поражений являются слабоиммунными (иммунных комплексов немного или они отсутствуют), и причиной все чаще считают MPO-ANCA [68]. За проявления заболевания могут быть ответственны активированные нейтрофилы, мигрировавшие в определенные участки сосудистого ложа.

Морфология. Микроскопический полиангиит характеризуется сегментарным фибриноидным некрозом медии с очаговыми трансмуральными некротическими поражениями. Гранулематозное воспаление отсутствует. Морфологически эти поражения напоминают узелковый полиартериит, но обычно не затрагивают артерии среднего и крупного калибра, поэтому макроскопические инфаркты развиваются редко. В некоторых участках (чаще в посткапиллярных венулах) обнаруживают только инфильтрацию и фрагментацию нейтрофилов, в связи с чем и был предложен термин «лейкоцитокла-

стический васкулит» (рис. 11.26А). Хотя в начале заболевания в кожных поражениях можно обнаружить иммуноглобулины и компоненты системы комплемента, в большинстве поврежденных участков иммуноглобулины отсутствуют или их немного (так называемая *имунная реакция слабой выраженности*).

Клинические признаки. Основные клинические признаки зависят от участка поражения сосудистого ложа и включают кровохарканье, гематурию и протеинурию, боль или кровотечение в кишечник, мышечную боль или слабость и пальпируемую пурпуру (геморрагическая кожная сыпь). За исключением пациентов с обширным вовлечением в процесс почек или головного мозга, применение иммуносупрессивной терапии (циклофосфамида и стероидов) приводит к ремиссии и заметно повышает выживаемость [76].

Синдром Черджа–Стросс

Синдром Черджа–Стросс (другое название — *аллергический гранулематоз и ангиит*) встречается относительно редко (≈ 1 случай на 1 млн человек). Это некротизирующее воспаление мелких сосудов в классической форме ассоциируется с астмой, аллергическим ринитом, инфильтрацией легких, периферической гиперэозинофилией и внесосудистыми некротизирующими гранулемами. Сосудистые поражения гистологически могут быть сходными с таковыми при узелковом артериите или микроскопическом полиангиите, однако для данного заболевания характерны гранулемы и эозинофилия [77]. Менее чем в 50% случаев у пациентов присутствуют ANCA (большей частью MPO-ANCA). Эти индивиды составляют отдельную подгруппу пациентов. Тем не менее ANCA, возможно, ответственны за сосудистые проявления заболевания.

Основные клинические признаки синдрома — кожные поражения (*пальпируемая пурпура*), кровотечения в желудочно-кишечный тракт и поражение почек (главным образом очаговый и сегментарный склероз). Инфильтрация миокарда эозинофилами и свойственная этим клеткам цитотоксичность вызывают при синдроме Черджа–Стросс кардиомиопатию (60%). Почти 50% летальных исходов при синдроме Черджа–Стросс обусловлены поражением миокарда [77]. Этиология остается неизвестной, однако предполагают, что причиной служит гиперреактивность на антигенную стимуляцию. Есть сообщения, что у больных астмой пусковым агентом служат антагонисты рецепторов лейкотриенов [78].

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера — это некротизирующий васкулит, характеризующийся триадой клинических признаков:

- *острый некротизирующий гранулематоз* верхних отделов дыхательных путей (ухо, нос, его придаточные пазухи, глотка) и/или нижних отделов дыхательных путей;
- *некротизирующее или гранулематозное воспаление* мелких сосудов и сосудов среднего калибра (например, капилляров, венул, артериол и артерий), наиболее выраженное в легких и верхних дыхательных путях. Поражения могут иметь и другую локализацию;
- болезнь почек в виде *очагового некротизирующего гломерулонефрита*, часто серповидного.

Локальный гранулематоз Вегенера наблюдается только в верхних дыхательных путях. При распространенной форме заболевания поражаются глаза, кожа и другие органы, в частности сердце. Клинически гранулематоз Вегенера схож с узелковым полиартериитом, за исключением поражения дыхательных путей.

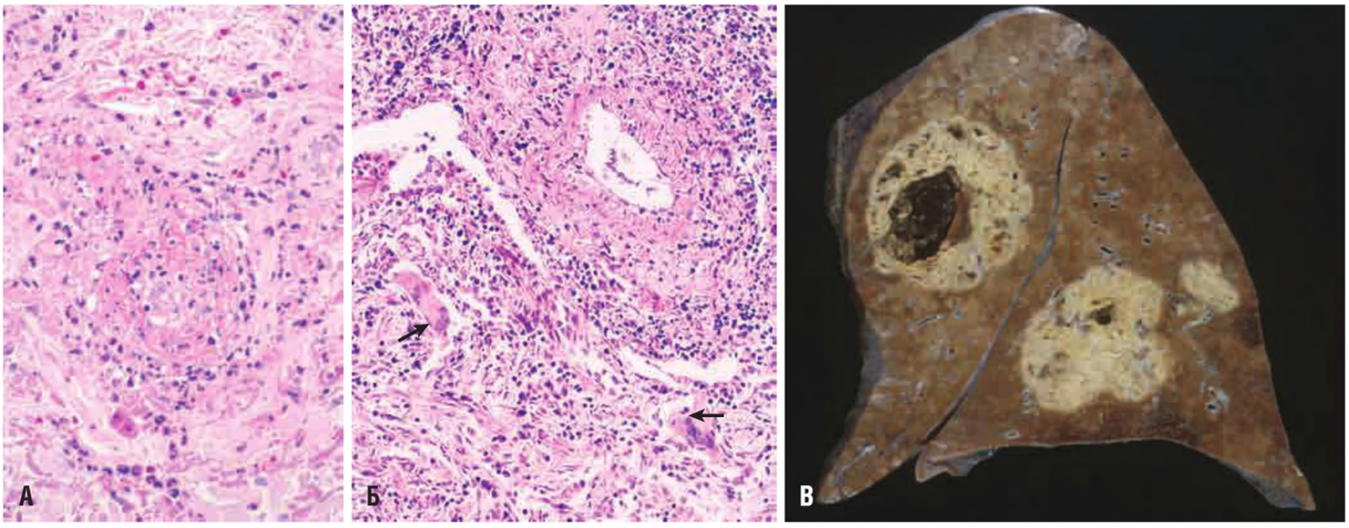


РИС. 11.26 Типичные формы микроскопического полиангиита, ассоциированного с ANCA. **(А)** Микроскопический полиангиит с фрагментацией нейтрофилов в стенке сосуда и вокруг него. **(Б, В)** Гранулематоз Вегенера: васкулит небольшой артерии с гранулематозным воспалением окружающей ткани, видны эпителиоидные и гигантские клетки (*стрелки*) **(Б)**; легкое пациента с фатальным гранулематозом Вегенера, крупные узловые поражения с формированием полости **(В)** [предоставлено Scott Granter, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А; Sidney Murphree, M.D., Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — В].

Патогенез. Возможно, гранулематоз Вегенера представляет собой форму реакции гиперчувствительности, опосредованной Т-клетками, в ответ на вдыхаемые инфекционные или другие агенты окружающей среды. Подтверждением этого служат образование гранулем и выраженный ответ организма на иммуносупрессивную терапию. PR3-ANCA обнаруживаются почти в 95% случаев и служат маркером активности заболевания, не исключено их участие в патогенезе. Повышение титра PR3-ANCA после иммуносупрессивной терапии указывает на рецидив (во время ремиссии антитела отсутствуют или их титр снижается) [79].

Морфология. *Поражения верхних дыхательных путей* варьируют от воспалительного синусита с присутствием гранулем слизистой оболочки до язвенных поражений тканей носовой полости, неба или глотки, окаймленных гранулемами с центральным некрозом, имеющим очертания, напоминающие географическую карту, и сопутствующим васкулитом (*см.* рис. 11.26Б). Гранулемы окружены зоной пролиферации фибробластов с гигантоклеточным и лейкоцитарным инфильтратом, что напоминает инфекцию, вызванную микобактериями или грибами. Множественные гранулемы иногда сливаются, образуя видимые на рентгенограмме узловые поражения, в которых могут формироваться полости. На поздних стадиях возможно обширное некротизирующее гранулематозное поражение ткани органа (*см.* рис. 11.26В). Значительной может быть альвеолярная геморрагия. В конечном итоге поражения подвергаются фиброзу и организации.

При гранулематозе Вегенера существует спектр *поражений почек* (*см.* главу 20). На ранних стадиях наблюдается лишь очаговый некроз гломерул с тромбозом отдельных петель гломерулярных капилляров (*фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит*). В капсуле Боумена обнаруживается минимальная пролиферация париетальных клеток. В более поздние сроки поражения гломерул характеризуются диффузным некрозом и пролиферацией париетальных клеток с формированием серповидных образований (*серповидный гломерулонефрит*).

Клинические признаки. Мужчины заболевают чаще женщин. Средний возраст пациентов составляет ≈ 40 лет. Классические признаки включают персистирующий пневмонит с двухсторонними узелковыми и полостными инфильтратами (95%), хронический синусит (90%), изъязвление слизистой оболочки носоглотки (75%) и признаки болезней почек (80%). К другим признакам относятся сыпь, мышечная боль, моно- или полиневрит и лихорадка. В отсутствие лечения обычно быстро наступает летальный исход: 80% пациентов умирают в течение 1 года.

Лечение стероидами, циклофосфамидом, а в последнее время применение антагонистов TNF переводит гранулематоз Вегенера в хроническое ремиттирующее и рецидивирующее заболевание [80].

Облитерирующий тромбангиит

Облитерирующий тромбангиит (*болезнь Бюргера*) — это самостоятельное заболевание, часто приводящее к сосудистой недостаточности. Облитерирующий тромбангиит характеризуется сегментарным, тромботическим, острым и хроническим воспалением артерий мелкого и среднего калибра, главным образом большеберцовой и лучевой, иногда с вторичным распространением процесса на вены и нервы конечностей. Облитерирующий тромбангиит поражает почти исключительно активно курящих лиц, обычно в возрасте до 35 лет.

Патогенез. Предполагают, что выраженная связь с курением обусловлена токсичностью некоторых компонентов табака для эндотелиальных клеток или иммунным ответом типа идиосинкразии на эти агенты. Большинство пациентов обладают гиперчувствительностью к вводимым внутрикожно экстрактам табака, а их сосуды реагируют на ацетилхолин эндотелий-зависимой дилатацией. На возможное генетическое влияние указывает более широкое распространение заболевания в некоторых этнических группах (в Израиле, на Индийском субконтиненте, в Японии), а также связь с некоторыми HLA-гаплотипами [81].

Морфология. При микроскопическом исследовании обнаруживают острое и хроническое воспаление артерий, сопровождающееся тромбозом просвета. Тромбы обычно содержат микроабсцессы, состоящие из нейтрофилов, окруженных зоной гранулематозного воспаления (рис. 11.27). В итоге могут произойти организация и реканализация тромба. Возможно распространение воспалительного процесса на смежные вены и нервы, что редко бывает при других формах васкулита. Со временем все три структуры оказываются заключенными в фиброзную ткань.

Клинические признаки. Ранними проявлениями заболевания служат поверхностный узелковый флебит, холодовая чувствительность кистей рук типа феномена Рейно (*см.* далее) и боль в стопе, индуцированная физической нагрузкой (так называемая *плюсневая хромота*). В отличие от сосудистой недостаточности, обусловленной атеросклерозом, при облитерирующем тромбангиите отмечается тенденция к появлению боли даже в покое, что, безусловно, связано с вовлечением нервной системы. Возможно хроническое изъяз-

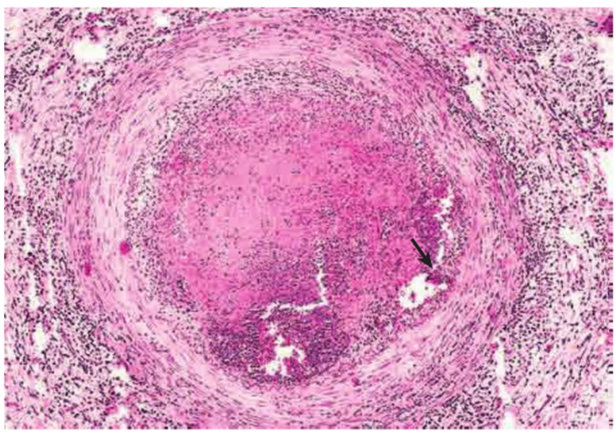


РИС. 11.27 Облитерирующий тромбангиит. Просвет закрыт тромбом, содержащим абсцессы (*стрелка*). Сосудистая стенка инфильтрирована лейкоцитами.

вление подошвы, пальцев ног и рук, впоследствии вызывающее гангрену. Отказ от курения на ранних стадиях заболевания часто резко останавливает дальнейшее развитие болезни.

Васкулит, ассоциированный с другими заболеваниями

Васкулит, напоминающий микроскопический полиангиит или классический узелковый полиартериит, иногда ассоциируется с самостоятельными заболеваниями (например, ревматоидным артритом, СКВ, раком) или системными заболеваниями (например, смешанной криоглобулинемией, синдромом антифосфолипидных антител или пурпурой Шенлейна–Геноха).

Ревматоидный васкулит развивается преимущественно после длительного, тяжелого ревматоидного артрита и обычно поражает артерии мелкого и среднего калибра. Ревматоидный васкулит может индуцировать инфаркт внутренних органов, а иногда — клинически значимый аортит. Для лечения важно идентифицировать заболевание, лежащее в основе развития васкулита. Так, классический *волчаночный васкулит*, обусловленный иммунными комплексами, и синдром антифосфолипидных антител морфологически сходны, но при первом заболевании показана противовоспалительная терапия, а при втором — противосвертывающая терапия.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ВАСКУЛИТ

Локальный артериит может быть вызван инвазией инфекционных агентов, обычно бактерий или грибов, в частности родов *Aspergillus* и *Mucor*. Сосудистая инвазия бывает частью очаговой тканевой инфекции (например, бактериальной пневмонии или воспаления ткани около абсцесса). Реже васкулит развивается в результате септицемии или эмболии при инфекционном эндокардите.

Инфицирование сосудов может привести к слабости стенки артерий и в результате к *микотической аневризме* (*см.* ранее) или индуцировать тромбоз и инфаркт. Так, вызванный воспалением тромбоз сосудов мозговых оболочек при бактериальном менингите может стать причиной инфаркта подлежащей ткани головного мозга.

Феномен Рейно

Феномен Рейно возникает в результате чрезмерной вазоконстрикции пальцевых артерий и артериол, что индуцирует пароксизмальную бледность или цианоз пальцев рук или ног (иногда такие изменения затрагивают также нос, мочки ушей или губы). При этом проксимальная часть пальцев имеет красный цвет, средняя — белый, а дистальная — цианотична, что соответствует проксимальной дилатации сосудов, центральной вазоконстрикции и дистальному цианозу (рис. 11.28). Феномен Рейно может быть первичным заболеванием или вторичным [82].

Первичный феномен Рейно (ранее его называли *болезнью Рейно*) является отражением чрезмерно усиленной центральной и местной вазомоторной реакции на холодовой или эмоциональный стресс. Такая реакция свойственна 3–5% индивидов в популяции и наблюдается преимущественно у молодых женщин. Структурные изменения артериальной стенки отсутствуют, за исключением утолщения интимы на поздних стадиях заболевания. Течение феномена Рейно обычно доброкачественное, однако, если такое состояние наблюдается длительно, возможна атрофия кожи, подкожной и мышечной тканей. Изъязвление и ишемическая гангрена отмечаются редко [83].

Вторичный феномен Рейно является отражением сосудистой недостаточности конечностей, вторичной по отношению к заболеванию артерий, вызванному дру-

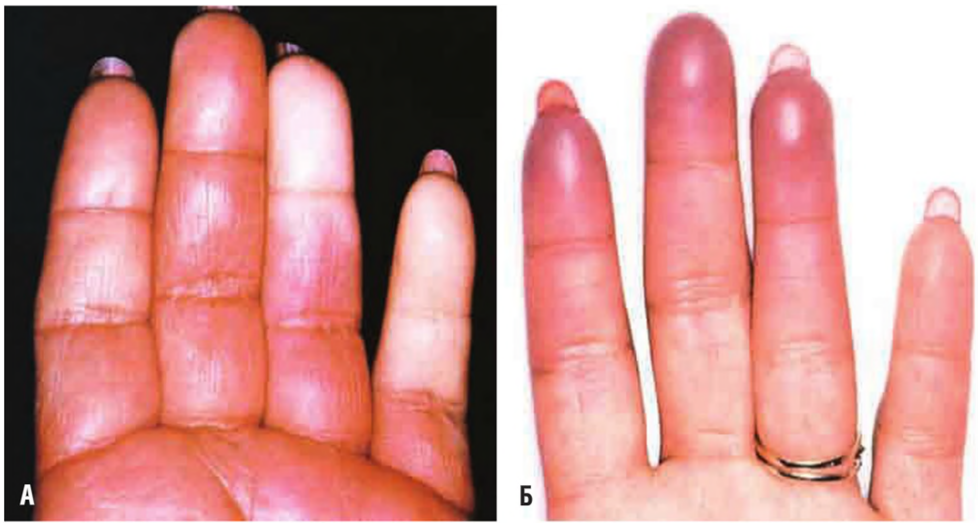


РИС. 11.28 Феномен Рейно. **(А)** Резко отграниченные бледные участки, расположенные дистально на пальцах, обусловлены окклюзией пальцевых артерий. **(Б)** Цианоз кончиков пальцев [Salvarani C, et al.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002].

гими болезнями, включая СКВ, склеродермию, облитерирующий тромбангиит и атеросклероз. Поскольку феномен Рейно может быть первым проявлением этих заболеваний, каждого пациента с подобными симптомами следует тщательно обследовать. У ≈ 10% таких пациентов со временем проявляются симптомы основного заболевания.

Вены и лимфатические сосуды

Варикозное расширение вен (*варикоз*) и *тромбофлебит* составляют ≈ 90% клинически выраженных заболеваний вен.

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН

Варикозные вены — это аномально расширенные, извитые сосуды. Эти изменения обусловлены длительно повышенным давлением в просвете сосудов и утратой поддерживающей функции сосудистой стенки. Как правило, поражаются *поверхностные вены* верхних и нижних конечностей (рис. 11.29). У лиц, длительно находящихся в положении стоя, венозное давление в сосудах нижних конечностей может заметно возрасти (более чем в 10 раз по сравнению с нормой), что приводит к венозному стазу и отеку стоп даже в случае здоровых вен (*простой ортостатический отек*). До 10–20% взрослых мужчин и 25–33% женщин имеют варикозное расширение вен нижних конечностей. Более высокая частота у женщин ассоциируется с повышенным давлением в венах нижних конечностей во время беременности. Увеличивает риск заболевания тучность. Отмечена *семейная предрасположенность* к развитию преждевременного варикозного расширения вен.

РИС. 11.29 Варикозное расширение вен нижней конечности (*стрелка*) [предоставлено Magruder C. Donaldson, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

Клинические признаки. Варикозное расширение нарушает функцию венозных клапанов и приводит к стазу, застою, болевым ощущениям и тромбозу. Наиболее тяжелыми последствиями являются персистирующий отек конечностей и ишемические повреждения кожи, включая *гемостатический дерматит* и *изъязвления*. Плохое заживление ран и присоединившаяся инфекция могут привести к образованию хронических *варикозных язв*. Примечательно, что эмболия, источником которой служат поверхностные вены, наблюдается крайне редко. Это разительно контрастирует с относительно частой тромбоэмболией при тромбозе глубоких вен (*см.* далее и главу 4).

Особого упоминания заслуживает варикоз в следующих областях:

- *область пищевода*. Цирроз печени, окклюзия воротной вены или тромбоз печеночных вен (реже) вызывают портальную гипертензию (*см.* главу 18). Это состояние приводит к раскрытию портально-системных анастомозов, увеличивающему приток крови в вены области соединения пищевода с желудком (*варикоз вен пищевода*), в вены прямой кишки (образуются *геморроидальные узлы*), а также в околопупочные вены с образованием *«головы Медузы»*. Варикоз вен пищевода опасен тем, что разрыв расширенных вен может привести к массивному (и даже фатальному) кровотечению в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта;
- *аноректальная область*. Геморроидальные узлы могут образоваться также в результате первичного варикоза венозного сплетения в области аноректального соединения (например, вследствие длительного застоя в сосудах малого таза, обусловленного беременностью или хроническим запором). Геморроидальные узлы вызывают неудобства и могут кровоточить. Кроме того, они опасны развитием тромбоза и воспаления и образованием язв.

ТРОМБОФЛЕБИТ И ФЛЕБОТРОМБОЗ

Тромбофлебит и *флеботромбоз* в 90% случаев развиваются в глубоких венах нижних конечностей. Оба термина широко используют для описания венозного тромбоза и воспаления.

Тромбофлебит и флеботромбоз также могут поражать тазовое венозное сплетение у женщин и расположенное около предстательной железы венозное сплетение у мужчин, крупные вены черепа и синусы твердой мозговой оболочки (особенно в случае инфекции или воспаления).

Инфекции брюшной полости, включая перитонит, аппендицит, сальпингит и тазовые абсцессы, как и некоторые тромбофилии, ассоциированные с гиперактивностью тромбоцитов (например, истинная полицитемия; *см.* главу 13), могут привести к тромбозу воротной вены. Для тромбоза глубоких вен нижних конечностей наиболее важным предрасполагающим фактором служит долгое обездвиживание, приводящее к уменьшению кровотока через вены: длительный

постельный режим и вынужденное сидячее положение (например, при продолжительных авиаперелетах). Послеоперационное состояние — еще один независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен. Другие факторы (хроническая сердечная недостаточность, беременность, ожирение), замедляющие венозный отток, также способствуют развитию тромбоза глубоких вен.

К тромбофлебиту часто предрасполагает *системная гиперкоагуляция* (*см.* главу 4), которая является одним из проявлений паранеопластического синдрома, связанного с продукцией прокоагулянтных факторов опухолевыми клетками (*см.* главу 7), особенно при аденокарциноме. В этих условиях тромбоз вен в классическом виде возникает в одном сосуде, затем исчезает, а потом рецидивирует в другом сосуде (*синдром Труссо*). Это состояние называют *мигрирующим тромбофлебитом*.

При тромбозе глубоких вен нижних конечностей специфические признаки и симптомы немногочисленны или отсутствуют. Действительно, такие местные проявления, как дистальный отек, цианоз, расширение поверхностных вен, повышение температуры, чувствительность, покраснение, припухлость, боль, могут полностью отсутствовать, особенно у пациентов на постельном режиме. В некоторых случаях боль возникает при надавливании на пораженную вену, сжатии икроножной мышцы или при максимальном тыльном сгибании стопы (*признак Хомана*). Отсутствие этих проявлений не исключает диагноза «тромбоз глубоких вен».

Эмболия сосудов легких — серьезное осложнение тромбоза глубоких вен (*см.* главу 4), возникающее в результате фрагментации или полного отрыва венозного тромба. Во многих случаях эмболия сосудов легких служит первым проявлением тромбофлебита. В зависимости от размеров и количества эмболов исход варьирует от полного отсутствия симптомов у больного до летального исхода.

СИНДРОМЫ ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ПОЛЫХ ВЕН

Синдром верхней полой вены обычно вызывают опухоли, сдавливающие или инвазирующие верхнюю полую вену, например бронхогенная карцинома или лимфома средостения. В результате обструкции наблюдается характерный клинический комплекс, включающий заметное расширение вен головы, шеи и верхних конечностей, а также цианоз. Легочные сосуды тоже могут быть сдавлены, что приводит к респираторному дистрессу.

Синдром нижней полой вены могут вызвать опухоли, сдавливающие или инвазирующие нижнюю полую вену, или тромб из печеночной, почечной вен, вен нижних конечностей, который вместе с током крови перемещается вверх. Некоторые опухоли, в особенности гепатоцеллюлярная и почечно-клеточная карциномы, имеют тенденцию к росту внутри вен и способны в конечном счете окклюзировать нижнюю полую вену. Это приводит к выраженному отеку нижних конечностей и растяжению поверхностных коллатеральных вен нижней части живота, а в случае вовлечения почечной вены — к массивной протеинурии.

ЛИМФАНГИИТ И ЛИМФЕДЕМА

Первичные поражения лимфатических сосудов крайне редки. Чаще встречаются вторичные поражения, развивающиеся вследствие воспаления или развития злокачественных опухолей.

Лимфангиит — острое воспаление, возникающее при распространении бактериальной инфекции в лимфатические пути. В большинстве случаев возбудителями служат β-гемолитические стрептококки группы А, хотя причиной воспаления могут стать любые микроорганизмы. Пораженные лимфатические сосуды расширяются и наполняются экссудатом, содержащим нейтрофилы и моноциты. Инфильтрат может проникать через сосудистую стенку в перилимфатические ткани и вызывать целлюлит или очаговые абсцессы. Клинически лимфангиит проявляется болезненными подкожными тяжами красного цвета (воспаленные лимфатические сосуды) и болезненным увеличением дренирующих лимфоузлов (*острый лимфаденит*). Если бактерии не задерживаются в лимфоузлах, их переход в венозную систему может вызвать бактериемию или сепсис.

Первичная лимфедема вызывает лимфатическую агенезию или гипоплазию и возникает вследствие изолированного врожденного дефекта (*простая врожденная лимфедема*) либо как семейная болезнь Милроя (*наследственно-семейная врожденная лимфедема*). Причина *вторичной*, или *обструктивной, лимфедемы* — блокада ранее интактных лимфатических сосудов. Вторичную лимфедему могут вызвать:

- злокачественные опухоли, приводящие к обструкции лимфатических путей или регионарных лимфоузлов;
- хирургическое удаление групп лимфоузлов (например, подмышечных при радикальной мастэктомии);
- фиброз после облучения;
- филяриоз;
- поствоспалительные тромбоз и рубцевание.

Независимо от причины лимфедема увеличивает гидростатическое давление в лимфатических сосудах, дистальных по отношению к месту обструкции, что приводит к повышенному накоплению интерстициальной жидкости. Персистенция отека ведет к усилению формирования интерстициальной соединительной ткани. Кожа поверх отека становится плотной, бурого цвета и похожей на апельсиновую корку. В конечном итоге из-за недостаточной перфузии тканей образуются язвы. Накопление лимфы в брюшной полости называют *хилезным асцитом*, в грудной полости — *хилотораксом* и в полости перикарда — *хилоперикардом*. Лимфа накапливается в результате разрыва расширенных лимфатических сосудов, обычно вторично окклюзированных инфильтрирующей опухолевой массой.

Опухоли

К опухолям кровеносных сосудов и лимфатических путей относятся различные образования: от доброкачественных гемангиом до местно инвазивных, но редко метастазирующих злокачественных опухолей и нечасто встречающихся высокозлокачественных ангиосарком (табл. 11.5). Первичные опухоли крупных сосудов (аорты, легочной артерии и полой вены) встречаются крайне редко и большей частью являются соединительнотканными саркомами. К опухолеподобным поражениям относят пороки развития сосудов и реактивные сосудистые пролиферативные процессы (например, бактериальный ангиоматоз).

Опухоли сосудов могут иметь эндотелиальное происхождение (например, гемангиома, лимфангиома, ангиосаркома) или развиваться из клеток, поддерживающих и/или окружающих кровеносные сосуды (таковы гломусная опухоль и гемангиоперицитома). Доброкачественную, хорошо дифференцированную гемангиому обычно легко отличить от анапластической ангиосаркомы высокой степени злокачественности, однако иногда дифференцировать доброкачественность и злокачественность бывает трудно. Здесь следует руководствоваться двумя правилами:

- *доброкачественные опухоли* обычно образуют сосудистые каналы, наполненные клетками крови или лимфы и выстланные внешне нормальными эндотелиальными клетками;
- *злокачественные опухоли* содержат больше клеток, цитологически атипичны и характеризуются пролиферацией (видны фигуры митоза). Как правило, эти опухоли не имеют хорошо организованных сосудов. Наличие эндотелиальных клеток в ткани таких неоплазий обычно подтверждается при иммуногистохимическом исследовании на маркеры CD31 и фактор Виллебранда, специфичные для эндотелиальных клеток.

Поскольку опухоли сосудов возникают в результате нерегулируемой сосудистой пролиферации, возможно контролировать их рост с помощью ингибиторов ангиогенеза (антиангиогенных факторов).

ТАБЛИЦА 11.5 Классификация сосудистых опухолей и опухолеподобных образований

Доброкачественные опухоли
Гемангиома
Капиллярная гемангиома
Кавернозная гемангиома
Пиогенная гранулема
Лимфангиома
Капиллярная лимфангиома
Кавернозная лимфангиома (кистозная гигрома)
Гломусная опухоль
Сосудистые эктазии
Пламенеющий невус
Паукообразная телеангиэктазия
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю–Вебера–Ослера)
Реактивные сосудистые пролиферативные процессы
Бактериальный ангиоматоз
Опухоли промежуточной степени злокачественности
Саркома Капоши
Гемангиоэндотелиома
Злокачественные опухоли
Ангиосаркома
Гемангиоперицитома

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Гемангиомы

Гемангиомы — широко распространенные опухоли, характеризующиеся повышенным числом нормальных или аномальных сосудов, наполненных кровью (рис. 11.30). Иногда их трудно отличить от аномалий развития сосудов. Эти неоплазии составляют 7% всех доброкачественных опухолей у детей разного возраста. Большинство таких опухолей присутствуют с рождения, их размеры увеличиваются вместе с ростом ребенка. Многие капиллярные гемангиомы со временем спонтанно регрессируют. В большинстве случаев гемангиомы носят локальный характер, но некоторые из них захватывают обширные участки тела (*ангиоматоз*). В основном это поверхностные образования, часто на голове или шее, однако могут присутствовать и во внутренних органах (в ≈ 30% случаев их находят в печени). Злокачественная трансформация происходит редко. Существует несколько гистологических и клинических вариантов гемангиом.

Капиллярная гемангиома. Это наиболее распространенный вариант гемангиом. Капиллярная гемангиома локализуется в коже, подкожных тканях и слизистой оболочке полости рта и губ, а также в печени, селезенке и почках. *Ювенильная капиллярная гемангиома*, или *«земляничный» невус*, очень распространена (1 на 200 новорожденных) и может быть множественной. В первые несколько месяцев жизни она растет быстро, однако в возрасте 1–3 лет постепенно уменьшается и по достижении 7 лет полностью регрессирует у 75–90% детей.

Морфология. Капиллярные гемангиомы имеют разный цвет: от ярко-красного до синего. Их диаметр варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Капиллярные гемангиомы могут располагаться вровень с поверхностью кожи или быть немного приподнятыми. Их покрывает интактный эпителий (*см.* рис. 11.30А). Гистологически опухоли представляют собой неинкапсулированные агрегаты тесно прилегающих друг к другу тонкостенных капилляров, обычно наполненных кровью и выстланных уплощенным эндотелием. Сосуды разделяет строма, состоящая из небольшого количества соединительной ткани (*см.* рис. 11.30Б). Просвет сосудов может быть частично или полностью тромбирован и склерозирован. Последствиями кровоизлияния после разрыва сосудов являются накопление гемосидерина в опухоли и рубцевание.

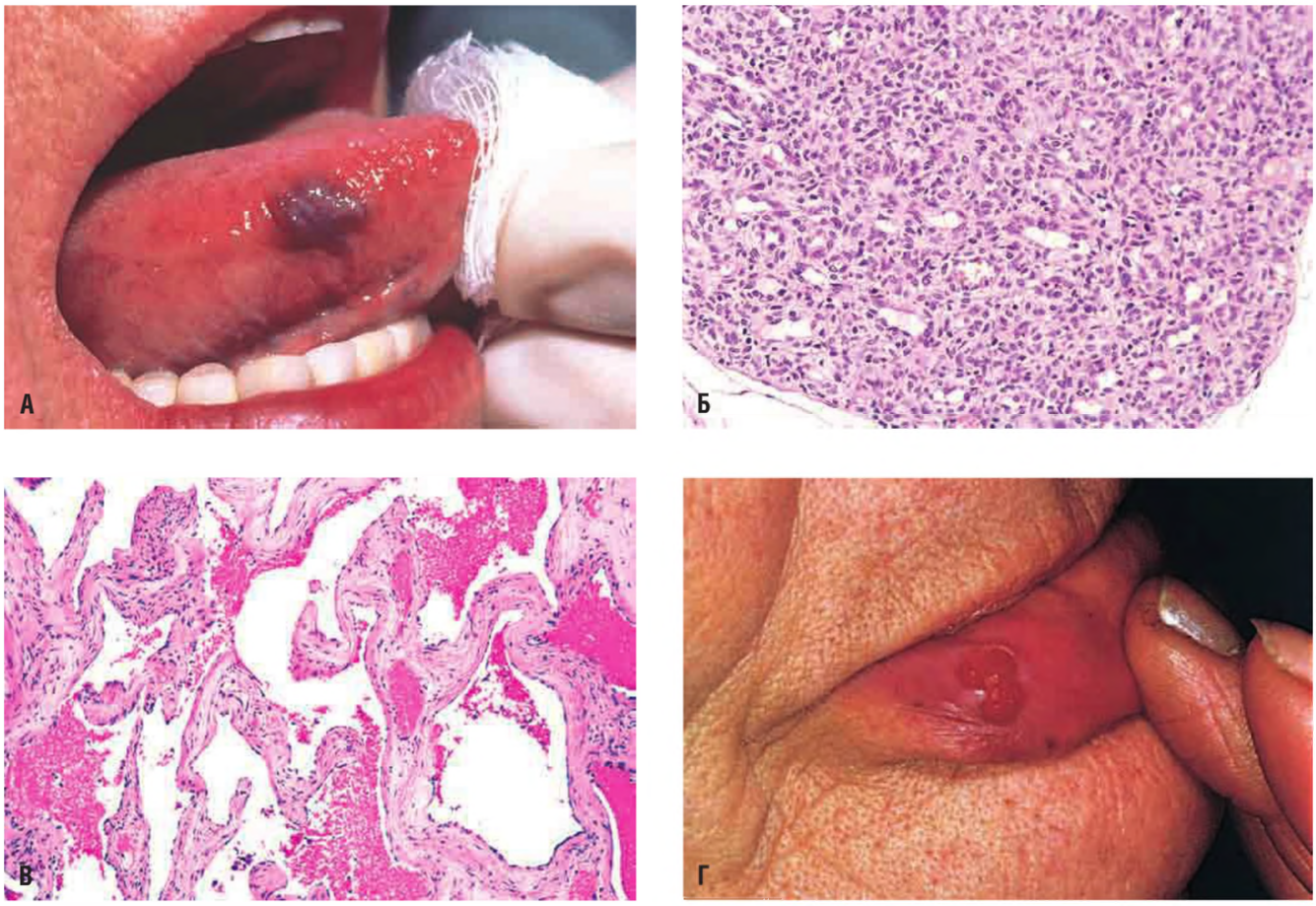


РИС. 11.30 Гемангиомы. **(А)** Капиллярная гемангиома языка. **(Б)** Гистологическая картина ювенильной капиллярной гемангиомы. **(В)** Гистологическая картина кавернозной гемангиомы. **(Г)** Пиогенная гранулема губы [предоставлено John Sexton, M.D., Beth Israel Hospital, Boston, MA — А, Г; Christopher D.M. Fletcher, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston — Б; Thomas Rogers, M.D., University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — В].

Пиогенная гранулема. Эта разновидность капиллярной гемангиомы имеет вид быстрорастущего красного узелка на ножке. Пиогенная гранулема локализуется на коже или слизистой оболочке полости рта либо десен. Узелок легкораним и часто кровоточит и изъязвляется (*см.* рис. 11.30Г). Около 35% поражений возникает после травмы, достигая величины 1–2 см в течение нескольких недель. Пролиферация капилляров часто сопровождается обширным отеком и наличием хронического воспалительного инфильтрата, очень сходного с гиперпластической грануляционной тканью. *Опухоль беременности* — редкая (1%) пиогенная гранулема, локализующаяся на деснах беременных женщин. Эти новообразования после родов могут спонтанно регрессировать или подвергаются фиброзу. В некоторых случаях необходимо хирургическое иссечение. Рецидивы наблюдаются редко.

Кавернозная гемангиома. Кавернозная гемангиома состоит из патологически расширенных и сообщающихся между собой кровеносных сосудов. По сравнению с капиллярной гемангиомой кавернозные гемангиомы имеют менее четкие очертания и чаще захватывают глубокие структуры. Поскольку кавернозные гемангиомы ассоциируются с местной деструкцией и не обладают тенденцией к спонтанной регрессии, в некоторых случаях необходимо хирургическое вмешательство. Как правило, такие опухоли не имеют существенного клинического значения, однако создают косметические неудобства и подвержены травматическому изъязвлению и кровотечению. Кроме того, *висцеральные кавернозные гемангиомы*, выявляемые с помощью методов визуализации, необходимо отличать от более опасных поражений, например злокачественных. Наиболее проблематичны кавернозные гемангиомы головного мозга, т.к. они могут приводить к его сдавлению или разрываться. Кавернозные гемангиомы являются компонентом *синдрома Гиппеля–Линдау* (*см.* главы 20, 28) и поражают мозжечок, ствол мозга или сетчатку глаз.

Морфология. Кавернозные гемангиомы представляют собой мягкие, губчатые образования красно-синего цвета, диаметром 1–2 см. Редкие гигантские формы могут захватывать большие подкожные области лица, конечностей или других частей тела. Гистологически опухоль выглядит четко ограниченной, но не имеет капсулы и состоит из крупных каверн, наполненных кровью, разделенных умеренно выраженной соединительнотканной стромой (*см.* рис. 11.30В). Нередко наблюдается внутрисосудистый тромбоз с дистрофической кальцификацией.

Лимфангиомы

Лимфангиомы — это доброкачественные опухоли лимфатических сосудов.

Капиллярная лимфангиома. Эта опухоль состоит из небольших лимфатических каналов, локализуется преимущественно на голове, шее и в подкожной ткани подмышечной впадины. Опухоль немного возвышается над поверхностью кожи, в некоторых случаях имеет ножку. Диаметр лимфангиомы составляет от 1 до 2 см. Гистологически лимфангиомы выглядят как сеть выстланных эндотелием пространств, отличающихся от капиллярных каналов только отсутствием эритроцитов.

Кавернозная лимфангиома. Другое название — *кистозная гигрома*. Обычно это образование обнаруживают у детей на шее и в подмышечной впадине, редко — в забрюшинном пространстве. Кавернозные лимфангиомы шеи свойственны синдрому Тернера (*см.* главу 10). Иногда они достигают огромной величины (до 15 см в диаметре) и заполняют всю подмышечную впадину или значительно деформируют шею. Опухоли состоят из резко расширенных лимфатических полостей, выстланных эндотелием и разделенных соединительнотканной стромой, содержащей лимфоидные агрегаты. Края опухоли очерчены нечетко, капсулы нет, что делает полную резекцию затруднительной.

Гломусные опухоли

Гломусные опухоли (*гломангиомы*) являются доброкачественными, крайне болезненными образованиями из модифицированных гладкомышечных клеток гломусного тельца — специализированной артериовенозной структуры, участвующей в терморегуляции. Эти опухоли напоминают кавернозные гемангиомы, однако составляют самостоятельную группу опухолей из-за особенностей образующих их клеток. Эти опухоли чаще локализуются в дистальной части пальцев рук, особенно под ногтями. Иссечение опухоли приводит к полному излечению.

Морфология. Гломусные опухоли представляют собой округлые, слегка возвышающиеся, красно-синие плотные узелки диаметром менее 1 см, первоначально внешне похожие на крохотные очаги кровоизлияния. Гистологически это агрегаты, гнездные скопления и массы специализированных гломусных клеток, тесно связанные с разветвленными сосудистыми каналами. Все они заключены в соединительнотканную строму. Опухолевые клетки небольшие, однородные, округлой или кубической формы, со скудной цитоплазмой и ультраструктурными признаками, напоминающими таковые гладкомышечных клеток.

Сосудистые эктазии

Сосудистые эктазии — это локальное расширение сосудов. Эти опухоли не относят к истинным опухолям. *Телеангиэктазия* — термин, обозначающий врожденное или приобретенное расширение уже сформировавшихся сосудов, обычно сосудов кожи и слизистых оболочек (капилляров, венул и артериол), образующих дискретный очаг красного цвета.

Пламенеющий невус. Это наиболее распространенная форма сосудистой эктазии, другое название — *врожденный невус*. Он представляет собой обычное плоское родимое пятно на голове или шее, цвет которого варьирует от бледно-розового до пурпурного. При гистологическом исследовании обнаруживают лишь расширение сосудов. В большинстве случаев эти изменения регрессируют.

Пурпурная гемангиома — особая форма пламенеющего невуса. Это образование имеет тенденцию к росту и не склонно к исчезновению, поверхность кожи утолщается. Такие изменения в области тройничного нерва иногда ассоциируются с синдромом *Стерджа–Вебера* (называемым также *энцефалотригеминальным ангиоматозом*). Этот синдром — редкое врожденное заболевание, ассоциированное с венозными ангиоматозными массами в кортикальной мягкой и паутинной оболочках головного мозга и пурпурной гемангиомой на той же стороне лица. Характерны также задержка умственного развития, судороги, гемиплегия и рентгеноконтрастность черепа. Таким образом, крупные лицевые сосудистые аномалии у ребенка с умственной отсталостью могут указывать на наличие более обширных сосудистых дефектов [84].

Паукообразная телеангиэктазия. Эта неопухолевая сосудистая аномалия внешне очень напоминает паука. Она выглядит как радиальное, часто пульсирующее образование, состоящее из расширенных подкожных артерий или артериол («ножки паука») и центральной части («тело паука»). Если надавить в центре, образование бледнеет. Обычно оно локализуется на лице, шее или верхней части грудной клетки и часто ассоциируется с циррозом печени или гиперэстрогенным состоянием, как это бывает во время беременности. Каким образом повышенный уровень эстрогенов способствует образованию «паука», остается неизвестным.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия. При этом аутосомно-доминантном заболевании (другое название — *синдром Рандю–Вебера–Ослера*) телеангиэктазии состоят из расширенных капилляров и вен. Присутствуя с рождения, они широко распространены на коже и слизистой оболочке полости рта, дыхательных и мочевыводящих путей, а также желудочно-кишечного тракта. В случае разрыва наблюдаются массивные носовые кровотечения (*эпистаксис*), кровотечения в желудочно-кишечном тракте или гематурия.

Бактериальный ангиоматоз

Бактериальный ангиоматоз — это сосудистая пролиферация, возникающая в результате оппортунистической инфекции у лиц с нарушением функций иммунной системы. Поражения могут возникать в коже, костях, головном мозге и других органах. Впервые заболевание описано у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Оно возникает при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями рода *Bartonella*. Возбудителями являются два вида бактерий: *B. henselae*, вызывающая *болезнь кошачьих царапин* (основным переносчиком служат

домашние кошки), и *B. quintana* — возбудитель *траншейной лихорадки* времен Первой мировой войны (переносчик — платяная вошь) [85].

Морфология. Кожные поражения представляют собой папулы и узелки красного цвета или округлые подкожные образования. При гистологическом исследовании обнаруживают пролиферацию капилляров с хорошо заметными эпителиоидными эндотелиальными клетками с признаками ядерной атипии и митозами (рис. 11.31). В поражениях присутствуют нейтрофилы, ядерный детрит и возбудитель заболевания.

В лабораторных условиях бактерии культивировать трудно, их можно обнаружить методами молекулярной биологии, например с помощью полимеразной цепной реакции с применением видоспецифических праймеров. Сосудистая пролиферация начинается в результате индукции организмом-хозяином гипоксия-индуцибельного фактора 1α (HIF-1α) в ответ на бактериальную инфекцию. В свою очередь, HIF-1α служит индуктором продукции VEGF [86]. Для лечения используют антибиотики-макролиды, включая эритромицин.

ОПУХОЛИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Саркома Капоши

Саркома Капоши распространена среди больных СПИДом и редко встречается в других популяциях. На практике ее наличие служит диагностическим критерием СПИДа (*см.* главу 6). Различают 4 формы заболевания (основываясь главным образом на демографических критериях и величине риска), хотя все формы имеют общий вирусный патогенез (*см.* далее) [87]:

- *хроническая саркома Капоши* (называемая также *классической* или *европейской саркомой Капоши*). Впервые описана М. Капоши в 1872 г. Заболевание встречается среди мужчин пожилого возраста в Западной Европе (особенно у евреев ашкенази) и выходцев из стран Средиземноморского региона. Хроническая саркома Капоши ассоциируется с нарушениями иммунитета, но не с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и может стать злокачественной. Хроническая саркома Капоши проявляется множественными бляшками или узелками на коже в дистальных районах нижних конечностей. Цвет поражений варьирует от красного до пурпурного. Размер и количество их медленно увеличиваются, распространение идет в проксимальном направлении. Местно персистирующие опухоли обычно не вызывают симптомов и остаются локализованными на коже и в подкожной ткани;
- *лимфаденопатическая саркома Капоши* (называемая также *африканской* или *эндемичной саркомой Капоши*). В целом имеет такое же географическое распространение, как и лимфома Беркитта, особенно часто встречается среди детей южноафриканских банту. Эта саркома Капоши также не ассоциируется с ВИЧ. Кожные поражения незначительные, но присутствует лимфаденопатия. Иногда опухоль захватывает внутренние органы и становится крайне агрессивной. В сочетании с саркомой Капоши, ассоциированной со СПИДом (*см.* далее), лимфаденопатическая саркома Капоши в настоящее время является наиболее распространенной опухолью в Центральной Африке (в некоторых странах составляет 50% всех опухолей у мужчин);
- *саркома Капоши, ассоциированная с трансплантацией*. Развивается после трансплантации солидных органов на фоне долговременной иммуносупрессивной терапии. Эта опухоль имеет тенденцию к агрессивности и даже может стать фатальной. Она поражает лимфоузлы, слизистые оболочки и внутренние органы. Иногда после отмены иммуносупрессивной терапии поражения подвергаются регрессии, однако это связано с риском отторжения трансплантата;
- *саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом* (*эпидемическая*). Первоначально была обнару-

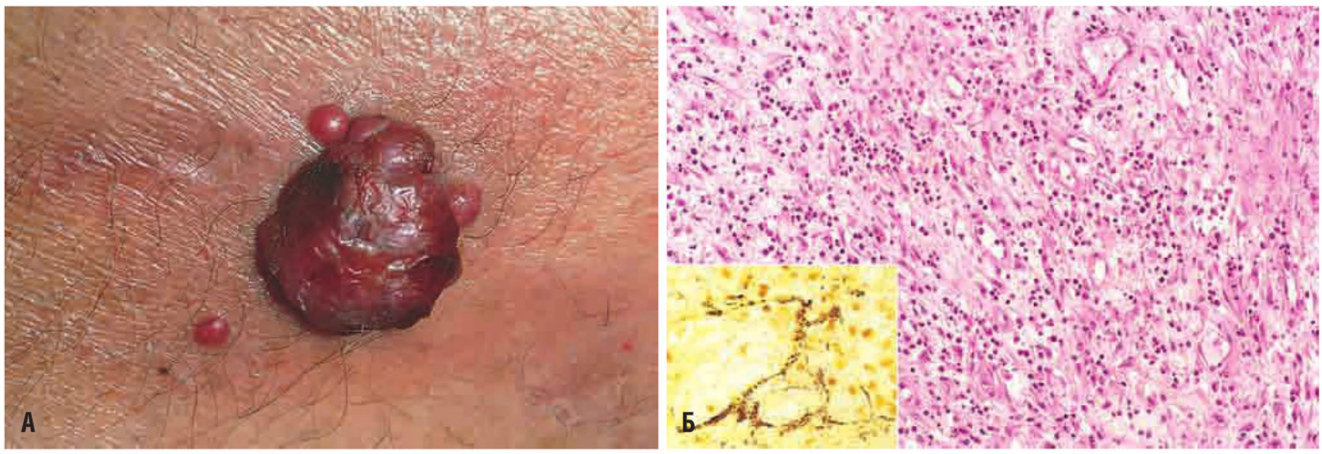


РИС. 11.31 Бактериальный ангиоматоз. **(А)** Кожное поражение. **(Б)** Гистологическая картина острого нейтрофильного воспаления и пролиферации капилляров. После модифицированной импрегнации серебром по Вартину–Старри (*врезка*) видны скопления бактерий (черного цвета) [предоставлено Richard Johnson, M.D., Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA — А; Scott Granter, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston — Б и врезка].

жена у ≈ 30% пациентов, больных СПИДом, в основном у мужчин-гомосексуалистов (*см.* главу 6). Однако при существующих схемах антиретровирусной терапии частота саркомы Капоши в настоящее время составляет менее 1% (в США она продолжает оставаться наиболее распространенной опухолью среди больных СПИДом). Саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом, может поражать лимфоузлы и внутренние органы и широко диссеминирует на ранней стадии заболевания, однако большинство пациентов в конечном итоге умирают от оппортунистических инфекций, но не от саркомы Капоши.

Патогенез. В 1994 г. у больного СПИДом с кожными проявлениями саркомы Капоши был идентифицирован ранее неизвестный вирус герпеса — герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV), или *герпес-вирус человека 8-го типа* (HHV-8) (*см.* главу 6). Впоследствии было установлено, что независимо от клинического типа саркомы Капоши в 95% случаев в кожных проявлениях обнаруживается KSHV [88]. Как и вирус Эпштейна–Барр (EBV), KSHV относится к подсемейству γ-герпесвирусов. Установлено, что он передается половым путем, но возможны и другие пути (со слюной), которые еще недостаточно изучены.

Присутствие KSHV принято считать обязательным условием развития саркомы Капоши, однако для прогрессирования опухоли необходимо участие кофактора. Скорее всего, источником кофактора является сам ВИЧ, но природа кофактора при саркоме Капоши, не ассоциированной с ВИЧ, не определена. KSHV индуцирует литическое и латентное инфицирование эндотелиальных клеток. Возможно, что инфицирование играет определенную роль в патогенезе саркомы Капоши. Цитокины, секретируемые ВИЧ-инфицированными Т-клетками или воспалительными клетками, мигрировавшими в ответ на литическую инфекцию, создают местную среду, благоприятную для пролиферации. Кодированный вирусом G-белок также индуцирует местную продукцию VEGF. В латентно инфицированных клетках белки KSHV нарушают контроль нормальной клеточной пролиферации и предотвращают апоптоз посредством продуцируемых вирусом ингибиторов p53 и вирусного гомолога циклина D. Таким образом, латентно инфицированные клетки получают преимущество в росте. Местное окружение также благоприятствует клеточной пролиферации. Обнаружение различных продуктов вирусных генов открыло новые возможности терапевтического воздействия на внутриклеточные киназы и другие мишени. На ранних стадиях заболевания инфицированы лишь немногие клетки, но на поздних стадиях практически все веретенообразные клетки опухолей несут KSHV и экспрессируют маркеры как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных клеток.

Морфология. В случаях хронического заболевания (а иногда в других ситуациях) различают три стадии: пятно, бляшка и узелок.

- *Пятна*, имеющие цвет от красного до пурпурного, обычно локализуются в дистальной области нижних конечностей (рис. 11.32А). Гистологически обнаруживают лишь расширенные, неправильной формы сосудистые пространства, выстланные эндотелиальными клетками, с рассеянными лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами (иногда содержащими гемосидерин). Поражения бывает трудно отличить от грануляционной ткани.
- С течением времени поражения распространяются проксимально и становятся крупными, фиолетовыми, приподнятыми над поверхностью *бляшками* (*см.* рис. 11.32А), состоящими из дермальных скоплений расширенных, неровных сосудистых каналов, выстланных и окруженных крупными веретенообразными клетками. Между каналами рассеяны проникшие из сосудов эритроциты, нагруженные гемосидерином макрофаги и другие мононуклеарные воспалительные клетки.
- Со временем поражения становятся *узелковыми* и приобретают все более выраженные неопластические признаки. Поражения на этой стадии состоят из пластов пролиферирующих веретенообразных клеток, расположенных в основном в дерме или под-

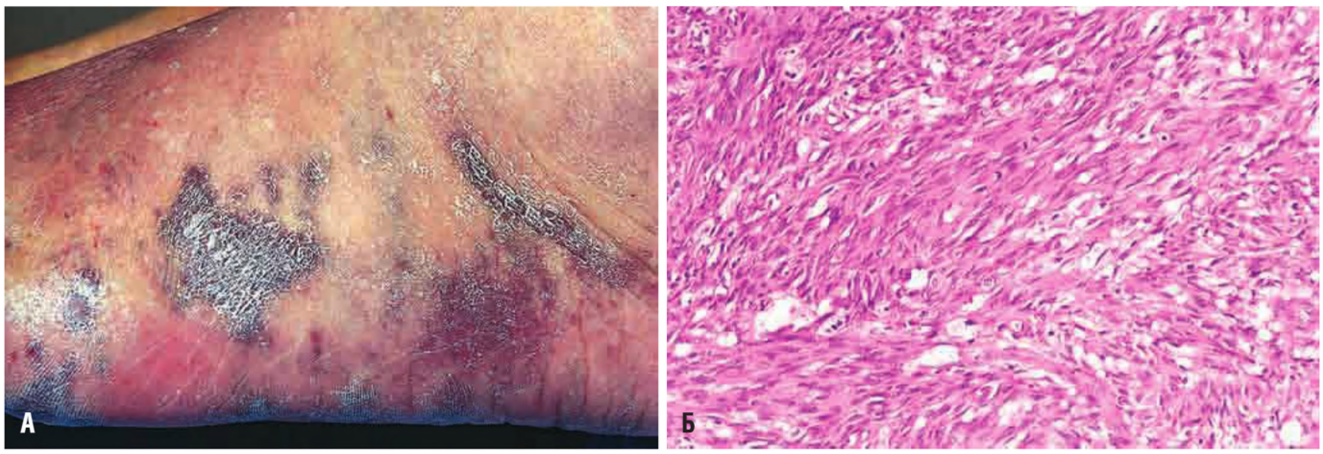


РИС. 11.32 Саркома Капоши. **(А)** Слившиеся красно-пурпурные пятна и бляшки на коже стопы. **(Б)** Гистологическая картина поражений при узелковой форме. Видны пласты крупных пролиферирующих веретенообразных клеток [предоставлено Christopher D.M. Fletcher, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — Б].

кожной ткани (*см.* рис. 11.32Б), окружающих мелкие сосуды и щелевидные пространства, содержащие эритроциты. Присутствуют более выраженные геморрагия, пигментация гемосидерином и мононуклеарное воспаление. Часто встречаются фигуры митоза и округлые розовые цитоплазматические глобулы неопределенной природы. Узелковая стадия часто характеризуется вовлечением в процесс лимфоузлов и внутренних органов, особенно при лимфоаденопатической саркоме Капоши и саркоме Капоши, ассоциированной со СПИДом.

Клинические признаки. Течение саркомы Капоши широко варьирует и во многом зависит от клинической ситуации. Большинство случаев первичной инфекции KSHV протекает бессимптомно. Классическая саркома Капоши — по крайней мере, первоначально — в основном ограничена поверхностью тела, и хирургической резекции обычно достаточно, чтобы обеспечить отличный прогноз. При множественных поражениях можно применить облучение на ограниченной области, а в случаях более распространенного заболевания удовлетворительный эффект дает химиотерапия. При лимфаденопатической саркоме Капоши хорошие результаты получены при использовании химиотерапии и лучевой терапии. В случае саркомы Капоши, ассоциированной с трансплантацией, часто бывает эффективной отмена иммуносупрессивной терапии (возможно, с дополнительной химио- или радиотерапией). При саркоме Капоши, ассоциированной со СПИДом, обычно эффективна антиретровирусная терапия, направленная против ВИЧ (с или без непосредственного лечения проявлений саркомы Капоши). IFN-α и ингибиторы ангиогенеза дают переменный эффект, а новые средства, направленные на внутриклеточные киназы или другие мишени для рапамицина у млекопитающих, выглядят многообещающими [89, 90].

Гемангиоэндотелиома

Гемангиоэндотелиома — термин, используемый для обозначения широкого спектра сосудистых новообразований, по своей клинической характеристике занимающих промежуточное положение между доброкачественными, хорошо дифференцированными гемангиомами и высокозлокачественными ангиосаркомами (*см.* далее).

Примером может служить *эпителиоидная гемангиоэндотелиома*. Это сосудистая опухоль взрослых, развивающаяся вокруг вен крупного и среднего калибра. Опухолевые клетки большие, часто кубической формы (напоминают эпителиальные клетки). Хорошо сформированные сосудистые структуры не определяются. Клиническое течение варьирует. В большинстве случаев излечение достигается резекцией опухоли, однако возможны рецидивы (до 40%). В 20–30% случаев опухоли метастазируют, летальность составляет ≈ 15%.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Ангиосаркомы

Ангиосаркомы представляют собой злокачественные эндотелиальные опухоли (рис. 11.33). Их гистологиче-

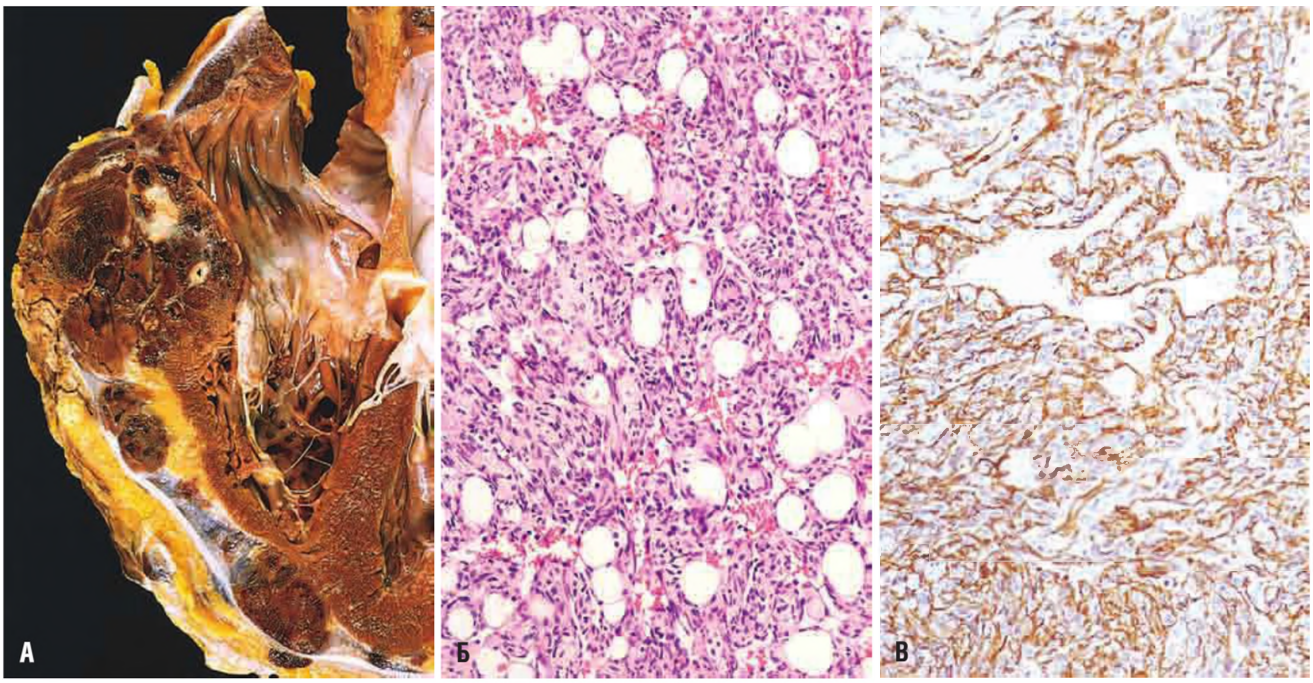


РИС. 11.33 Ангиосаркома. **(А)** Макрофотография ангиосаркомы сердца (правого желудочка). **(Б)** Микрофотография умеренно дифференцированной ангиосаркомы. Видны тесно расположенные группы умеренно анапластических, неправильной формы клеток и просветы отдельных сосудов. **(В)** Иммуногистохимическое исследование на маркер эндотелиальных клеток CD31, свидетельствующее об эндотелиальной природе опухолевых клеток.

ское строение варьирует от хорошо дифференцированных новообразований, напоминающих гемангиому (*гемангиосаркома*), до анапластических новообразований, трудно отличимых от карциномы или меланомы. Чаще опухоль развивается у взрослых старшего возраста, соотношение мужчин и женщин одинаково. Опухоль может иметь любую локализацию, однако, как правило, развивается в коже, мягких тканях, молочной железе и печени.

Ангиосаркомы печени ассоциируются с воздействием канцерогенов, включая мышьяк (содержащийся в пестицидах), торотраст (радиоактивное контрастное вещество, ранее использовавшееся для визуализации) и поливинилхлорид (широко применяемый пластик). Для всех этих агентов характерен длительный латентный период между инициальным воздействием и развитием опухоли. Повышенная частота ангиосарком у лиц, профессиональная деятельность которых связана с поливинилхлоридом, служит наглядным примером химического канцерогенеза у человека.

Ангиосаркомы могут возникать также при лимфедеме. Классический тип — это развитие опухоли верхней конечности на той же стороне, где несколько лет назад была проведена радикальная мастэктомия (т.е. с резекцией лимфоузлов) по поводу рака молочной железы. Предположительно источником развития опухоли служат лимфатические сосуды (*лимфангиосаркома*).

Ангиосаркомы индуцирует также облучение. В редких случаях опухоли ассоциированы с чужеродным материалом, вводимым в организм с терапевтической целью или случайно.

Морфология. Кожные ангиосаркомы сначала представляют собой обманчиво небольшие бессимптомные, но резко отграниченные и часто множественные узелки красного цвета. Большинство из них со временем увеличиваются, образуя крупные мясистые массы от красно-коричневого до серовато-белого цвета (*см.* рис. 11.33А). Их края незаметно сливаются с окружающими структурами. В центре часто образуются области некроза и геморрагий.

Под микроскопом можно видеть все степени дифференцировки опухоли: от высокодифференцированных опухолей с крупными, анапластическими, но распознаваемыми эндотелиальными клетками, образующими сосудистые каналы (*см.* рис. 11.33Б), до совсем недифференцированных опухолей, не имеющих сосудов и сплошь состоящих из веретенообразных клеток. Эндотелиальное происхождение этих опухолей можно установить с помощью маркеров CD31 и фактора Виллебранда (*см.* рис. 11.33В).

Клинически ангиосаркомы являются местно инвазивными и легко метастазируют. Это агрессивные опухоли, 5-летняя выживаемость в настоящее время приближается к 30%.

Гемангиоперицитомы

Гемангиоперицитомы — это редкие опухоли из перицитов (миофибробластоподобных клеток, в обычных условиях расположенных вокруг капилляров и венул). Опухоль может быть медленно растущей, безболезненной массой в любом анатомическом участке, однако наиболее часто она локализуется на нижних конечностях (особенно на бедре) и в забрюшинном пространстве.

Опухоль имеет многочисленные разветвленные капиллярные каналы и открытые синусоидальные пространства, окруженные группами клеток, имеющих форму от веретенообразной до округлой. Специальные методы окрашивания показывают, что эти клетки присутствуют снаружи от базальной мембраны эндотелиальных клеток и, следовательно, являются перицитами. После удаления опухоль может рецидивировать, ≈ 50% из них метастазируют, обычно гематогенным путем, в легкие, кости и печень.

Патология, связанная с вмешательствами на сосудах

Морфологические изменения, возникающие в сосудах после интервенционных вмешательств — баллонной ангиопластики, введения стента или шунтирования, — отражают те изменения, которые происходят при любом повреждении сосудов. Местная травма эндотелия (например, в результате имплантации стента), тромбоз сосуда (после ангиопластики) или избыточное механическое воздействие кровотока на стенку сосуда (например, в трансплантате подкожной вены ноги, подшиваемом к артерии при коронарном шунтировании) — все эти факторы индуцируют типичную реакцию, характерную для заживления поврежденной стенки сосуда. Таким образом, подобно тому как различные повреждения могут индуцировать локальную гиперплазию интимы, которую мы рассматриваем как стадию атеросклероза (*см.* ранее), травма сосудов, вызванная интервенционным вмешательством, индуцирует миграцию гладкомышечных клеток и отложение ВКМ, что приводит к концентрическому утолщению интимы.

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРОВАНИЕ

Баллонную ангиопластику (расширение суженной артерии путем введения внутрисосудистого катетера) с эндоваскулярным стентированием или без него широко используют для восстановления кровотока в участке местного стеноза, особенно в коронарных сосудах (*чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика*). Морфологический результат ангиопластики, включая применение более распространенных в настоящее время эндоваскулярных стентов, показан на рис. 11.34.

Простая баллонная ангиопластика (без стентирования) сосуда при атеросклерозе индуцирует растяжение медии и разрыв бляшки, часто сопровождается локальным геморрагическим расслоением прилегающей артериальной стенки (*см.* рис. 11.34А). Кровоток в сосуде восстаналивается, но при этом возникает риск более обширного расслоения и тромбоза сосуда. Для его предотвращения необходимо применение антикоагулянтов в течение какого-то периода после вмеша-

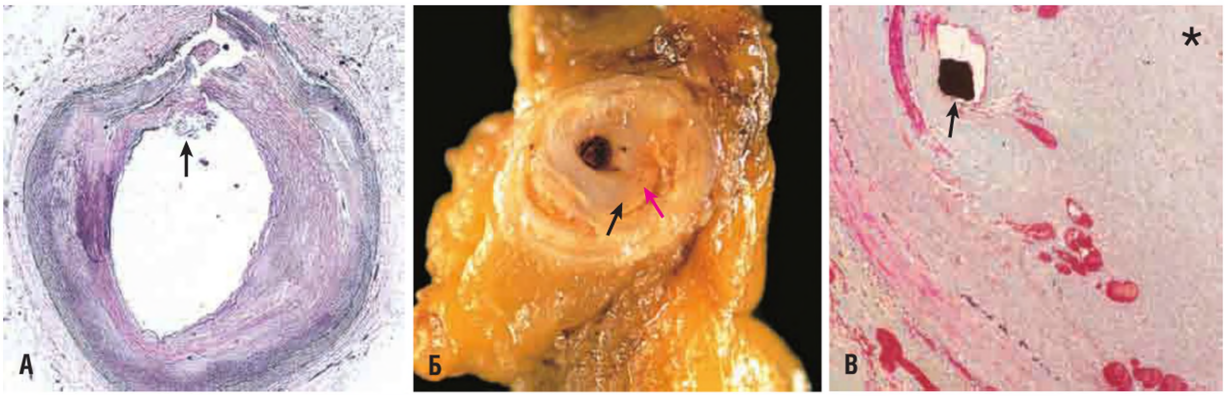


РИС. 11.34 Баллонная ангиопластика и внутрисосудистые стенты. **(А)** Коронарная артерия после баллонной ангиопластики. Видно расслоение, захватывающее интиму и медию (*стрелка*). **(Б)** Макрофотография рестеноза после баллонной ангиопластики. Видны остаточная атеросклеротическая бляшка (*черная стрелка*) и новое, более светлое пролиферативное поражение (*красная стрелка*). **(В)** Стент в коронарной артерии спустя длительное время после имплантации. Видна утолщенная неоинтима, отделяющая проволочный стент (*стрелка*) от просвета (*) [Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD et al. (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001 — В].

тельства. У большинства пациентов наступает симптоматическое улучшение, по крайней мере на короткий срок. Однако в результате тромбоза или сдавливания просвета сосуда на фоне обширного кругового или продольного расслоения может произойти *внезапная повторная окклюзия*.

Продолжительный успех ангиопластики ограничивает в основном *пролиферативный рестеноз* вследствие утолщения интимы. Он наблюдается у 30–50% пациентов в первые 4–6 мес после операции (*см.* рис. 11.34Б). Нет сомнения, что рестеноз возникает в результате тех же процессов, которые происходят в сосуде в ответ на повреждение любого типа. Конечный результат — *окклюзивный прогрессирующий фиброз* на фоне пролиферации гладкомышечных клеток и продукции ВКМ.

Коронарные стенты представляют собой трубочки из металлической сетки, вводимые во время ангиопластики для поддержания сосуда в раскрытом состоянии. В настоящее время баллонную ангиопластику дополняют установкой стентов более чем в 90% случаев. Стенты обеспечивают равномерность расширения просвета сосуда, прижимая участки отслоения и расслоения интимы и механически ограничивая сосудистый спазм. Однако стенты могут вызывать местную эрозию бляшки и/или разрыв эндотелия, а также индуцировать острый тромбоз. Чтобы вмешательство было успешным, необходимо, по крайней мере временно, проводить антикоагулянтную терапию сильными антитромботическими средствами [91].

При использовании металлических стентов без покрытия поздним осложнением является пролиферативное утолщение неоинтимы (*см.* рис. 11.34В), приводящее к пролиферативному рестенозу, очень сходному со стенозом после простой чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Стенты новейшего поколения покрывают антипролиферативными веществами (например, паклитакселом или рапамицином), ограничивающими гиперплазию гладкомышечных клеток, что заметно замедляет процесс утолщения интимы. Однако есть сообщения, что антипролиферативные средства замедляют также процесс реэндотелизации стентов с покрытием. Таким образом, необходима длительная антикоагулянтная терапия [92].

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СОСУДОВ

Для протезирования поврежденных сосудов или шунтирования все чаще применяют синтетические или аутологичные трансплантаты сосудов. Синтетические трансплантаты сделаны из губчатого тефлона (пористый политетрафторэтилен). Синтетические трансплантаты большого диаметра (от 12 до 18 мм) обеспечивают беспрепятственный кровоток в сосудах, где он наиболее интенсивен, например в аорте. Синтетические трансплантаты малого диаметра (≤ 8 мм), как правило, нельзя использовать из-за раннего тромбоза или возникающей позднее гиперплазии интимы в месте соединения трансплантата с неповрежденным сосудом (рис. 11.35).

В связи с этим в тех случаях, когда необходимо протезировать сосуды небольшого калибра (например, при шунтировании коронарных артерий), трансплантатами чаще всего служат аутологичная большая подкожная вена либо левая внутренняя грудная артерия. Длительное сохранение (в течение 10 лет) проходимости трансплантата из большой подкожной вены наблюдается лишь у 50% пациентов. Окклюзия трансплантата происходит в результате тромбоза (обычно раннего), утолщения интимы (от нескольких месяцев до нескольких лет после операции) и атеросклероза, иногда с сопутствующими разрывом бляшки, тромбами или аневризмой (обычно через 2–3 года). При использовании в качестве трансплантата внутренней грудной артерии просвет сохраняется открытым в течение 10 лет более чем в 90% случаев [93].

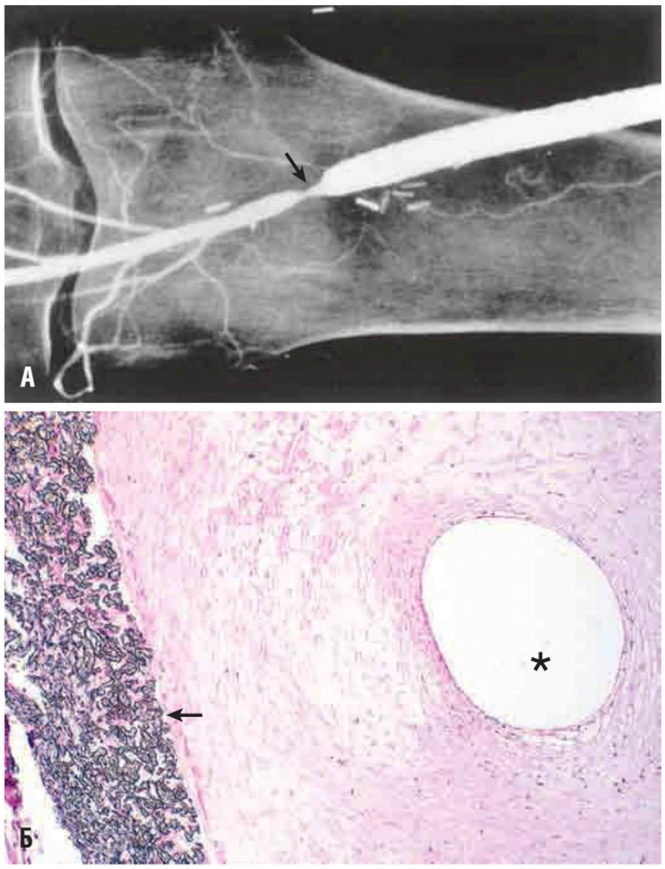


РИС. 11.35 Гиперплазия интимы в области дистального обходного анастомоза между бедренно-подколенным трансплантатом и подколенной артерией. **(А)** Ангиограмма, на которой видно сужение неповрежденного сосуда (*стрелка*). **(Б)** Микрофотография трансплантата Gore-Tex (*стрелка*) с выраженной пролиферацией интимы и очень небольшим остаточным просветом (*) [предоставлено Anthony D. Whittemore, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А].

ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 438:932, 2005.
2. Carmeliet P: Manipulating angiogenesis in medicine. J Intern Med 255:538, 2004.
3. Semenza G: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem 102:840, 2007.
4. Heil M et al.: Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. J Cell Mol Med 10:45, 2006.
5. Angelini P et al.: Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. Circulation 105:2449, 2002.
6. Angelini P: Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. Circulation 115:1296, 2007.
7. Friedlander R: Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 356:2704, 2007.
8. Slovut D, Olin J: Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 350:1862, 2004.
9. Shin D et al.: Expression of ephrinB2 identifies a stable genetic difference between arterial and venous vascular smooth muscle as well as endothelial cells, and marks subsets of microvessels at sites of adult neovascularization. Dev Biol 230:139, 2001.
10. Garcia-Cardena G, Gimbrone M: Biomechanical modulation of endothelial phenotype: implications for health and disease. Handb Exp Pharmacol 176:79, 2006.
11. Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:71, 2009.
12. Stevens T et al.: NHLBI workshop report: endothelial cell phenotypes in heart, lung, and blood diseases. Am J Physiol Cell Physiol 281:C1422, 2001.
13. Berk B: Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. Physiol Rev 81:999, 2001.
14. Sata M: Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing, and pulmonary hypertension: lessons from animal models. Arte-rioscler Thromb Vasc Biol 26:1008, 2006.
15. Shimizu K, Mitchell R: Stem cell origins of intimal cells in graft arterial disease. Curr Athero Rep 5:230, 2003.
16. Hillebrands J et al.: Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:380, 2003.
17. Caplice N, Doyle B: Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. Stem Cells Dev 14:122, 2005.
18. Korshunov V et al.: Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1722, 2007.
19. Kannel W et al.: Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. Am Heart J 148:16, 2004.
20. Kaplan N: Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In Zipes D et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 959.
21. Lifton R et al.: Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 104:545, 2001.
22. Puddu P et al.: The genetic basis of essential hypertension. Acta Cardiol 62:281, 2007.
23. Messerli F et al.: Essential hypertension. Lancet 370:591, 2007.
24. Scarpelli P et al.: Continuing follow-up of malignant hypertension. J Nephrol 15:431, 2002.
25. Aggarwal M, Khan I: Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 24:135, 2006.
26. Rodriguez-Iturbe B et al.: Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. Am J Kidney Dis 50:655, 2007.
27. Chambless L et al.: Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Clin Epidemiol 56:880, 2003.
28. Ridker P, Libby P: Risk factors for atherothrombotic disease. In Zipes D et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 939.
29. Sweitzer N, Douglas P: Cardiovascular disease in women. In Zipes D et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 1951.
30. Miller D et al.: Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. J Am Coll Cardiol 49:1589, 2007.
31. Glassberg H, Rader D: Management of lipids in the prevention of cardiovascular events. Annu Rev Med 59:79–94, 2008.
32. Ridker P et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 347:1557, 2002.
33. Ridker P: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. J Am Coll Cardiol 49:2129, 2007.
34. Ridker P et al.: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 297:611, 2007.
35. Guthikonda S, Haynes W: Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 8:100, 2006.
36. Meerarani P et al.: Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications. Curr Mol Med 6:501, 2006.
37. Anuurad E et al.: Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. Clin Lab Med 26:751, 2006.
38. Croce K, Libby P: Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. Curr Opin Hematol 14:55, 2007.
39. Meadows T, Bhatt D: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 100:1261, 2007.

40. Libby P: The vascular biology of atherosclerosis. In Zipes D et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 921.
41. Hansson G et al.: Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol 1:297, 2006.
42. Ross R: Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 340:115, 1999.
43. Chatzizisis Y et al.: Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. J Am Coll Cardiol 49:2379, 2007.
44. Gau G, Wright R: Pathophysiology, diagnosis, and management of dyslipidemia. Curr Probl Cardiol 31:445, 2006.
45. Schiffrin E et al.: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 116:85, 2007.
46. Hansson G: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 352:1685, 2005.
47. Mussa F et al.: *Chlamydia pneumoniae* and vascular disease: an update. J Vasc Surg 43:1301, 2006.
48. Libby P: Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. Am J Cardiol 98:3Q, 2006.
49. Davies M: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 82 (3 Suppl):II38, 1990.
50. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111:3481, 2005.
51. Libby P, Sasiela W: Plaque stabilization: can we turn theory into evidence? Am J Cardiol 98 (11A):26P, 2006.
52. Curtis A, Fitzgerald G: Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. Ann Med 38:552, 2006.
53. Brotman D et al.: The cardiovascular toll of stress. Lancet 370:1089, 2007.
54. Ramirez F, Dietz H: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 17:252, 2007.
55. Loeys B et al.: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. N Engl J Med 355:788, 2006.
56. Hobeika M et al.: Matrix metalloproteinases in peripheral vascular disease. J Vasc Surg 45:849, 2007.
57. Shimizu K et al. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:987, 2006.
58. Homme J et al.: Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. Am J Surg Pathol 30:1159, 2006.
59. Pagnoux C et al.: Vasculitides secondary to infections. Clin Exp Rheumatol 24 (2 Suppl 41):S71, 2006.
60. Fillinger M: Who should we operate on and how do we decide: predicting rupture and survival in patients with aortic aneurysm. Semin Vasc Surg 20:121, 2007.
61. Eliason J, Clouse W: Current management of infrarenal abdominal aortic aneurysms. Surg Clin North Am 87:1017, 2007.
62. Kamalakannan D et al.: Acute aortic dissection. Crit Care Clin 23:779, 2007.
63. Iglesias-Gamarra A et al.: Small-vessel vasculitis. Curr Rheumatol Rep 9:304, 2007.
64. Jennette J, Falk R: Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:10, 2007.
65. Jennette J et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994.
66. Kallenberg C: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:17, 2007.
67. Heeringa P et al.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? Trends Immunol 26:561, 2005.
68. Jennette J et al.: Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. J Am Soc Nephrol 17:1235, 2006.
69. Falcini F: Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol 18:33, 2006.
70. Gedalia A: Kawasaki disease: 40 years after the original report. Curr Rheu-matol Rep 9:336, 2007.
71. Seko Y: Giant cell and Takayasu arteritis. Curr Opin Rheumatol 19:39, 2007.
72. Arnaud L et al.: Takayasu's arteritis: an update on physiopathology. Eur J Intern Med 17:241, 2006.
73. Colmegna I, Maldonado-Cocco J: Polyarteritis nodosa revisited. Curr Rheumatol Rep 7:288, 2005.
74. Segelmark M, Selga D: The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa. Curr Opin Rheumatol 19:33, 2007.
75. Kallenberg C et al.: Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat Clin Pract Rheumatol 2:661, 2006.
76. Langford C: Small-vessel vasculitis: therapeutic management. Curr Rheumatol Rep 9:328, 2007.
77. Pagnoux C et al.: Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol 19:25, 2007.
78. Cuchacovich R et al.: Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). Clin Rheumatol 26:1769, 2007.
79. Sarraf P, Sneller M: Pathogenesis of Wegener's granulomatosis: current concepts. Expert Rev Mol Med 7:1, 2005.
80. Erickson V, Hwang P: Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 15:170, 2007.
81. Olin J, Shih A: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Curr Opin Rheumatol 18:18, 2006.
82. Cooke J, Marshall J: Mechanisms of Raynaud's disease. Vasc Med 10:293, 2005.
83. Boin F, Wigley F: Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. Curr Opin Rheumatol 17:752, 2005.
84. Garzon M et al.: Vascular malformations. Part II: associated syndromes. J Am Acad Dermatol 56:541, 2007.
85. Chian C et al.: Skin manifestations of Bartonella infections. Int J Dermatol 41:461, 2002.
86. Kempf V et al.: Activation of hypoxia-inducible factor-1 in bacillary angiomatosis: evidence for a role of hypoxia-inducible factor-1 in bacterial infections. Circulation 111:1054, 2005.
87. Geraminejad P et al.: Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. J Am Acad Dermatol 47:641, 2002.
88. Ganem D: KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Annu Rev Pathol 1:273, 2006.
89. Dittmer D, Krown S: Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Curr Opin Oncol 19:452, 2007.
90. Lambert P et al.: Targeting the PI3K and MAPK pathways to treat Kaposi's-sarcoma-associated herpes virus infection and pathogenesis. Expert Opin Ther Targets 11:589, 2007.
91. Jaffe R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. J Am Coll Cardiol 50:119, 2007.
92. VanBelle E et al.: Drug-eluting stents: trading restenosis for thrombosis? J Thromb Haemost 5 (Suppl 1):238, 2007.
93. Wallitt E et al.: Therapeutics of vein graft intimal hyperplasia: 100 years on. Ann Thorac Surg 84:317, 2007.

12

Сердце

Строение сердца и специализация его структур 602
- Миокард 602
- Клапаны 602
- Проводящая система 603
- Система коронарного кровообращения 603

Возрастные изменения сердца 604

Болезни сердца: общие вопросы патофизиологии 604

Сердечная недостаточность 605
- Гипертрофия сердца 606
- Левожелудочковая недостаточность 608
- Правожелудочковая недостаточность 609

Врожденные пороки сердца 610
- Артериовенозное шунтирование 614
- Веноартериальное шунтирование 616
- Врожденные аномалии, обусловленные обструкцией 618

Ишемическая болезнь сердца 619
- Стенокардия 621
- Инфаркт миокарда 621
- Хроническая ишемическая болезнь сердца 633
- Внезапная сердечная смерть 634

Гипертоническая болезнь сердца 635
- Системная гипертоническая болезнь сердца 635
- Легочная гипертоническая болезнь сердца 636

Болезни клапанов сердца 636
- Дегенеративный кальциноз клапанов сердца 637
- Пролапс митрального клапана 639
- Ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца 641
- Инфекционный эндокардит 643
- Неинфекционные вегетации 645
- Карциноидная болезнь сердца 646
- Осложнения, ассоциированные с искусственными клапанами сердца 647

Кардиомиопатии 648
- Дилатационная кардиомиопатия 650
- Гипертрофическая кардиомиопатия 653
- Рестриктивная кардиомиопатия 655
- Миокардит 656
- Другие причины заболеваний миокарда 657

Болезни перикарда 659
- Выпот в полость перикарда и гемоперикард 659
- Перикардит 659
- Болезни сердца, ассоциированные с ревматическими заболеваниями 661

Опухоли сердца 661
- Первичные опухоли сердца 662
- Влияние на сердце опухолей другой локализации 663

Трансплантация сердца 663

Сердце человека представляет собой высокоэффективный, долговременный и надежный насос, который ежедневно перекачивает через организм свыше 6000 л крови. Сердце сокращается более 40 млн раз в год, непрерывно обеспечивая ткани организма жизненно необходимыми питательными веществами и способствуя выведению продуктов обмена. Очевидно, что нарушения функции сердца приводят к тяжелым физиологическим последствиям.

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти во всем мире [1, 2]. В США на долю болезней сердца приходится ≈ 40% случаев постнатальной смерти, что составляет ежегодно ≈ 750 тыс. человек. Это почти в 1,5 раза превышает смертность от всех форм опухолей. Установлено, что ≈ 75% американцев страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы (одним или несколькими). Кроме того, в 32% случаев смерть от болезни сердца является преждевременной (до 75 лет) [3]. Ежегодный экономический ущерб от ИБС в США превышает 100 млрд долларов. Если удастся устранить все основные формы сердечно-сосудистой патологии, то ожидаемая продолжительность жизни увеличится на 7 лет.

Основные болезни сердца, рассмотренные в этой главе: врожденные пороки сердца, ИБС, болезни сердца на фоне артериальной гипертензии и вызываемые заболеваниями легких (легочное сердце), пороки клапанов сердца и кардиомиопатии. Затронуты вопросы болезни перикарда и опухоли сердца, а также вопросы трансплантации сердца.

Детальному рассмотрению специфических патологических состояний предшествует краткий обзор анатомии нормально сформированного сердца, поскольку многие заболевания вызывают изменения размеров и внешнего вида одного или нескольких его отделов. Также описаны основные особенности сердечной недостаточности и гипертрофии как проявлений терминальной стадии болезни сердца.

Строение сердца и специализация его структур

Масса сердца у человека варьирует в зависимости от роста и массы тела и в норме составляет 250–300 г у женщин и 300–350 г у мужчин, или ≈ 0,4–0,5% массы тела. Толщина свободной стенки правого желудочка — 0,3–0,5 см, левого желудочка — 1,3–1,5 см. Увеличение размеров или массы сердца сопровождает многие болезни сердца. Увеличенная масса сердца или толщина стенки желудочков является признаком *гипертрофии*, а увеличенный объем камер сердца свидетельствует о *дилатации*. Увеличение размеров и/или массы сердца, обусловленное гипертрофией и/или дилатацией, называют *кардиомегалией*.

Для эффективного нагнетания крови сердцем во все отделы организма необходимо нормальное функционирование каждого из главных компонентов сердца: миокарда, клапанов, проводящей системы и коронарных сосудов.

МИОКАРД

Насосную функцию сердца осуществляет *миокард* — сердечная мышца, состоящая главным образом из специализированных мышечных клеток — *кардиомиоцитов*. Кардиомиоциты желудочка расположены по его окружности и имеют спиральную ориентацию. Они сокращаются во время систолы и расслабляются во время диастолы. Контрактильный элемент кардиомиоцита (*саркомер*) представляет собой упорядоченную структуру, построенную из толстых филаментов, состоящих в основном из *миозина*, тонких филаментов, содержащих *актин*, и регуляторных белков — тропонина и тропомиозина.

Саркомеры в кардиомиоцитах располагаются рядами, что формирует поперечную исчерченность этих клеток. Сокращение кардиомиоцита обеспечивает особый механизм, посредством которого каждый миозиновый филамент вместе с прилегающими актиновыми филаментами стягивается к центру саркомера. Степень развиваемого усилия определяет размер укорочения каждого саркомера. Умеренное расширение желудочков во время диастолы увеличивает размер укорочения саркомера и силу сокращения во время систолы. При дальнейшем расширении желудочков наступает момент, когда эффективность смещения актиновых и миозиновых филаментов снижается и сила сокращения резко падает (это происходит при сердечной недостаточности).

Кардиомиоциты предсердий в целом меньше по размеру и расположены менее упорядоченно, чем кардиомиоциты желудочков. Некоторые клетки предсердий содержат характерные электронно-плотные гранулы, называемые *специфическими предсердными гранулами*. Они служат депо *предсердного натрийуретического пептида*. Этот пептид оказывает разнообразные физиологические эффекты, включая вазодилатацию, натрийурез и диурез, и благоприятно влияет при патологических состояниях, например при гипертензии и хронической сердечной недостаточности [4].

Функциональная интеграция кардиомиоцитов опосредована *вставочными дисками*, которые состоят из специализированных межклеточных соединений, обеспечивающих как механические, так и электрические (ионные) сопряжения, и связывают отдельные клетки. Присутствующие во вставочных дисках *щелевидные соединения* облегчают синхронное сокращение кардиомиоцитов за счет электрического контакта, заключающегося в относительно свободном переходе ионов через мембраны прилегающих клеток. Аномалии пространственного распределения щелевидных соединений и соответствующих белков при ИБС и патологии миокарда обусловливают электромеханическую дисфункцию (*аритмии*) и сердечную недостаточность [5].

КЛАПАНЫ

Однонаправленный кровоток через сердце обеспечивают 4 клапана — атриовентрикулярные (трикуспидальный, или трехстворчатый, и митральный) и артериальные (аортальный и клапан легочной артерии).

Последние два называют также *полулунными*. Функция клапанов зависит от подвижности, пластичности и структурной целостности их запирательных элементов, называемых *створками* (в трикуспидальном и митральном клапанах) или *заслонками* (в аортальном клапане и клапане легочной артерии). Все 4 клапана имеют сходную слоистую структуру: *плотный коллагеновый слой* (*fibrosa*), расположенный ближе к отточной поверхности и переходящий в поддерживающие клапан структуры; *центральный слой* (*spongiosa*), состоящий из богатой эластином рыхлой соединительной ткани (желудочковый или предсердный слой в зависимости от того, к какой камере сердца он обращен); *эндотелиальное покрытие*. Коллаген ответствен за механическую целостность клапанов. Клапаны содержат многочисленные интерстициальные клетки, продуцирующие и постоянно восстанавливающие ВКМ, особенно коллаген, что дает возможность клапану реагировать на меняющиеся механические условия и адаптироваться к ним [6, 7].

Функция аортального клапана и клапана легочной артерии зависит в основном от скоординированного движения створок и целостности аппарата их прикрепления. Так, расширение устья аорты может препятствовать сближению створок аортального клапана во время его закрытия, приводя к регургитации. В отличие от этого компетентность атриовентрикулярных клапанов зависит не только от движения створок и их прикрепления, но и от соединения сухожильных хорд с папиллярными мышцами стенки желудочка. Расширение левого желудочка, разрыв сухожильных хорд и дисфункция папиллярных мышц могут препятствовать закрытию митрального клапана, вызывая регургитацию.

Створки клапанов довольно тонкие, чтобы получать питание за счет диффузии крови из камер сердца, поэтому в нормальных условиях сосуды створок немногочисленны и расположены лишь в их проксимальной части. Патологические изменения клапанов подразделяют на три основных типа: (1) нарушение структуры коллагена, ослабляющее створки (например, пролапс митрального клапана); (2) кальциноз, начинающийся в интерстициальных клетках (это происходит при кальцинированном аортальном стенозе); (3) фиброзное утолщение, являющееся ключевым признаком ревматической болезни сердца (*см.* далее).

ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА

Скоординированное сокращение миокарда зависит от индукции и распространения электрических импульсов посредством возбуждающих и проводящих кардиомиоцитов проводящей системы сердца, регулирующей частоту и ритм сердечных сокращений. Основные компоненты проводящей системы: (1) *синоатриальный* (СА) *узел* (синусно-предсердный водитель ритма сердца), расположенный поблизости от места соединения ушка правого предсердия и верхней полой вены; (2) *атриовентрикулярный* (АВ) *узел* (предсердно-желудочковый), локализованный в правом предсердии, около межпредсердной перегородки; (3) *пучок Гиса*, идущий от правого предсердия к гребню межжелудочковой перегородки; (4) *левая ножка* (делится на передневерхнюю и заднениженюю ветви) *и правая ножка пучка Гиса*, которые далее разветвляются в соответствующих желудочках на сеть волокон Пуркинье. Кардиомиоциты проводящей системы сердца деполяризуются спонтанно, что дает им возможность функционировать в качестве водителя сердечного ритма. Поскольку скорость спонтанной деполяризации в СА-узле в норме выше, чем у других компонентов проводящей системы (импульсы в СА-узле генерируются с частотой 60–100 уд/мин), этот узел задает ритм сердечных сокращений. АВ-узел выполняет функцию «диспетчера». Замедляя передачу сигналов от предсердий к желудочкам, он обеспечивает необходимую последовательность работы отделов сердца — сокращение предсердий предшествует сокращению желудочков.

Вегетативная нервная система (отдел нервной системы, контролирующий кровяное давление) регулирует частоту импульсов СА-узла, запускающих начало сердечного цикла. Автономный входной сигнал способен повышать ЧСС в 2 раза по сравнению с нормальной всего за 3–5 сек, что имеет большое значение для реакции сердца на физическое усилие или другие ситуации, связанные с увеличением потребности в кислороде.

СИСТЕМА КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кардиомиоциты удовлетворяют свои потребности в энергии почти исключительно за счет окислительного фосфорилирования, что проявляется обилием митохондрий в этих клетках [5]. Для окислительного фосфорилирования необходим кислород, в связи с чем кардиомиоциты крайне чувствительны к ишемии. Таким образом, для функционирования сердца важнейшее значение имеет непрерывная доставка оксигенированной крови. Питательные вещества и кислород, необходимые для работы основной массы миокарда, доставляют коронарные артерии, отходящие несколько выше аортального клапана. Первоначально они идут вдоль наружной поверхности сердца (*эпикардиальные артерии*), а затем пронизывают миокард (*интрамуральные артерии*). Эти небольшие пенетрирующие артерии переходят в артериолы и в конечном итоге образуют богатую сеть капилляров, окружающих каждый кардиомиоцит.

Различают три крупные эпикардиальные артерии: (1) левую переднюю нисходящую артерию; (2) левую огибающую артерию; (3) правую коронарную артерию. Левая передняя нисходящая и левая огибающая артерии отходят от левой (основной) коронарной артерии. Ветви левой передней нисходящей артерии называют *диагональными* и *септальными перфорирующими*, а ветви левой огибающей артерии — *ветвями тупого края*. Бóльшая часть крови из коронарных артерий поступает в миокард во время диастолы желудочков, когда отсутствует сдавливание этих сосудов в результате сердечного сокращения.

Существует ряд нормальных анатомических вариантов распределения коронарных артерий, определяющих области миокарда, находящиеся в зоне риска повреждения при ИБС. Это имеет большое практическое значение для кардиохирургов и кардиологов, использующих инвазивные методы лечения (*см.* далее).

Возрастные изменения сердца

Количество людей, возраст которых составит 65 лет и более, удвоится за период 2000–2050 гг. (в США с 35 млн до 79 млн человек). Учитывая это обстоятельство, все большее значение приобретает изучение изменений сердечно-сосудистой системы с возрастом. Эти возрастные изменения касаются перикарда, камер сердца, клапанов, коронарных артерий, проводящей системы и аорты (табл. 12.1).

По мере старения в эпикарде увеличивается количество жира, в первую очередь над передней поверхностью правого желудочка и в межпредсердной перегородке. С возрастом уменьшается размер левого желудочка, особенно в направлении от основания к верхушке, что может усугубляться артериальной гипертензией, а иногда выпячиванием базальной части межжелудочковой перегородки в выводной тракт левого желудочка (формирование так называемой *сигмовидной межжелудочковой перегородки*). В результате этих изменений возможна функциональная обструкция выводного тракта левого желудочка, подобная таковой при гипертрофической кардиомиопатии (*см.* далее).

ТАБЛИЦА 12.1 Возрастные изменения сердца

Камеры
Увеличение размеров полости левого предсердия
Уменьшение размеров полости левого желудочка
Сигмовидная межжелудочковая перегородка
Клапаны
Отложения кальция в аортальном клапане
Отложения кальция в фиброзном кольце митрального клапана
Фиброзное утолщение створок
Выпячивание створок митрального клапана в сторону левого предсердия
Ламблевские экскресценции
Эпикардиальные артерии
Извитость
Увеличенный просвет
Отложения кальция в стенке
Атеросклеротические бляшки
Миокард
Увеличение массы
Увеличение количества субэпикардиального жира
Бурая атрофия
Отложение липофусцина
Базофильная дегенерация
Отложения амилоида
Аорта
Расширение восходящего отдела аорты со смещением ее вправо
Удлинение (изгиб) грудной аорты
Отложения кальция в синотубулярном соединении
Фрагментация эластической ткани и накопление коллагена
Атеросклеротические бляшки

Возрастные изменения клапанов включают кальциноз аортального клапана и фиброзного кольца митрального клапана, причем в случае аортального клапана это часто приводит к аортальному стенозу. Возможно фиброзное утолщение клапанов, в результате которого створки митрального клапана могут выгибаться назад в направлении левого предсердия, симулируя миксоматозный пролапс митрального клапана. Кроме того, у многих пожилых людей образуются небольшие нитевидные разрастания (*ламблевские экскресценции*) по линии смыкания створок аортального и митрального клапанов, вероятно в результате организации мелких тромбов.

По сравнению с «молодым» миокардом «старый» миокард содержит меньше кардиомиоцитов, но повышенное количество коллагенизированной соединительной ткани, а у некоторых индивидов происходит отложение амилоида. Могут также отмечаться отложения липофусцина (*см.* главу 1) и *базофильная дегенерация* (накопление в кардиомиоцитах побочного продукта метаболизма гликогена, имеющего серо-синий цвет). Обширные отложения липофусцина в небольшом атрофированном сердце (так называемая *бурая атрофия миокарда*) часто сопровождаются кахексией (это наблюдается на терминальной стадии развития злокачественной опухоли).

Болезни сердца: общие вопросы патофизиологии

Хотя многие заболевания затрагивают сердце и сосуды [8, 9], дисфункцию сердечно-сосудистой системы обусловливают один или несколько из 6 основных механизмов с наиболее характерными морфологическими проявлениями:

- *недостаточность насосной функции*. В большинстве случаев миокард сокращается слабо и камеры сердца не опустошаются полностью, в других случаях недостаточное расслабление миокарда приводит к неадекватному наполнению желудочков;
- *препятствие кровотоку* (*обструкция*). В результате заболеваний может появиться препятствие кровотоку в сосуде (например, атеросклеротическая бляшка), нарушиться процесс раскрытия клапанов (например, в случае аортального стеноза) или каким-либо другим образом повыситься давление в полости желудочка (например, при артериальной гипертензии или коарктации аорты). При блокаде клапана повышенное давление заставляет миокард работать с перегрузкой, чтобы преодолеть препятствие;
- *обратный кровоток* (*регургитация*). В этой ситуации по крайней мере часть выбрасыва-

емой крови при каждом сокращении сердца возвращается обратно, увеличивая перегрузку объемом соответствующих камер сердца (левого желудочка при аортальной регургитации, левого предсердия и левого желудочка при митральной регургитации);

- *шунтированный кровоток*. Кровь может попадать из одной части сердца в другую (например, из левого желудочка в правый) обходным путем вследствие врожденного или приобретенного (в частности, после инфаркта миокарда) дефекта межжелудочковой перегородки. Шунтирование (сброс) крови также может происходить между кровеносными сосудами, как это бывает при открытом артериальном протоке;
- *расстройства проводящей системы сердца*. Нарушения проведения и ритма вследствие некоординированной генерации импульсов (например, фибрилляция предсердий или желудочков) приводят к неравномерным и неэффективным сокращениям миокардиальной стенки;
- *разрыв сердца или крупного сосуда*. В этих условиях (например, вследствие огнестрельного ранения грудной аорты) происходит массивное кровоизлияние в полости тела или наружное кровотечение.

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний возникает в результате комплексного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, нарушающих функции генов и сигнальных путей, которые контролируют морфогенез, выживание кардиомиоцитов и ответ на повреждение, реакцию на биомеханический стресс, сократимость или проведение электрических импульсов [10]. Так, в основе патогенеза многих врожденных пороков сердца лежат аномалии генов, экспрессию которых изменяют факторы окружающей среды или влияние организма матери (*см.* далее). Кроме того, гены, контролирующие развитие сердца, способны регулировать ответ на различные типы повреждения и стресса. Как будет показано далее, некоторые болезни сердца, возникающие впервые у взрослых, имеют преимущественно генетическую природу. Полагают, что те же гены (или другие гены, контролирующие эти же процессы) влияют на риск развития многих болезней сердца. Эти данные заставляют по-новому рассматривать причины болезней сердца на молекулярном уровне и, возможно, станут важным элементом диагностики и классификации этих болезней.

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность, часто называемая *хронической сердечной недостаточностью* (ХСН), — распространенное, обычно прогрессирующее состояние с плохим прогнозом. В США ХСН поражает ежегодно ≈ 5 млн человек (≈ 2% населения), что влечет за собой более 1 млн госпитализаций и является главной или способствующей причиной смерти 300 тыс. человек. Диагноз «хроническая сердечная недостаточность» у пациентов в возрасте старше 65 лет в США — ведущая расходная статья бюджета (ежегодные затраты составляют 18 млрд долларов).

ХСН развивается в тех случаях, когда сердце неспособно нагнетать кровь в объеме, необходимом для обеспечения метаболических потребностей тканей, или может выполнять эту функцию лишь за счет повышения давления наполнения. Такая ситуация наблюдается на терминальной стадии многих хронических болезней сердца. Чаще это состояние развивается незаметно, постепенно, вследствие кумулятивных эффектов постоянной перегрузки сердца (например, при болезни клапанов сердца или гипертензии) или ИБС (в частности, после инфаркта миокарда с обширным поражением сердца). ХСН может возникнуть и внезапно, как это бывает при остром гемодинамическом стрессе, например при перегрузке жидкостью, острой дисфункции клапанов или обширном инфаркте миокарда.

При нарушении функции сердца или возрастании рабочей нагрузки артериальное давление и перфузию жизненно важных органов поддерживают несколько физиологических механизмов. Перечислим наиболее важные из них:

- *механизм Франка–Старлинга*, посредством которого увеличенный объем наполнения расширяет сердце и тем самым способствует образованию функциональных перекрестных связей в саркомерах, усиливая сократимость кардиомиоцитов;
- *адаптация миокарда* (*гипертрофия камер сердца с дилатацией или без нее*). Молекулярные, клеточные и структурные изменения, происходящие в ответ на повреждение или изменившуюся нагрузку, называют *ремоделированием желудочков* [11]. Эти изменения, часто имеющие адаптивный характер (особенно на ранних стадиях), могут проявиться нарушениями функции сердца. При многих патологических состояниях сердечной недостаточности предшествует гипертрофия миокарда как компенсаторная реакция миокарда на повышенную механическую нагрузку;
- *активация нейрогуморальной системы*: (1) высвобождение норадреналина адренергическими нервами сердца (норадреналин повышает ЧСС и сократимость миокарда, а также периферическое сосудистое сопротивление); (2) активация РААС; (3) высвобождение предсердного натрийуретического пептида. Последние два фактора действуют, регулируя объем наполнения и давление.

Перечисленных адаптивных механизмов при болезни сердца какое-то время может быть достаточно для поддержания нормального сердечного выброса, однако в конечном итоге эта способность утрачивается. Кроме того, присоединяющиеся патологические изменения, например апоптоз кардиомиоцитов, изменения цитоскелета и отложение ВКМ, могут вызвать дальнейшие структурные и функциональные нарушения. Чаще сердечная недостаточность развивается в результате

прогрессирующего ухудшения сократительной функции миокарда (*систолическая дисфункция*). Это может быть связано с ишемическим повреждением, перегрузкой давлением или объемом вследствие болезни клапанов сердца или гипертензии, а также с дилатационной кардиомиопатией. Иногда сердечная недостаточность развивается вследствие неспособности камер сердца в нужной степени расширяться и наполняться во время диастолы (*диастолическая дисфункция*). Это может произойти при выраженной гипертрофии левого желудочка, фиброзе миокарда, отложении амилоида и констриктивном перикардите (*см.* далее) [12].

ГИПЕРТРОФИЯ СЕРДЦА

Усиленная механическая работа при постоянной перегрузке сердца давлением или объемом (например, в случае артериальной гипертензии или аортального стеноза) либо трофические сигналы (в частности, опосредованные активацией β-адренергических рецепторов) увеличивают размер кардиомиоцитов. Постепенно это приводит к увеличению толщины стенок (*гипертрофии*) и массы сердца (рис. 12.1). Гипертрофия обусловлена повышенным синтезом белка, что приводит к накоплению дополнительных саркомеров. Гипертрофированные кардиомиоциты содержат также повышенное количество митохондрий и увеличенные ядра. Последнее обусловлено, по-видимому, повышенной плоидностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), поскольку репликация ДНК происходит в отсутствие клеточного деления.

Тип гипертрофии отражает природу стимула. Гипертрофия желудочков может быть следствием *перегрузки давлением*, что приводит к концентрическому увеличению толщины их стенки. При повышенном давлении новые саркомеры располагаются преимущественно параллельно длинной оси кардиомиоцитов, увеличивая их площадь поперечного сечения. В

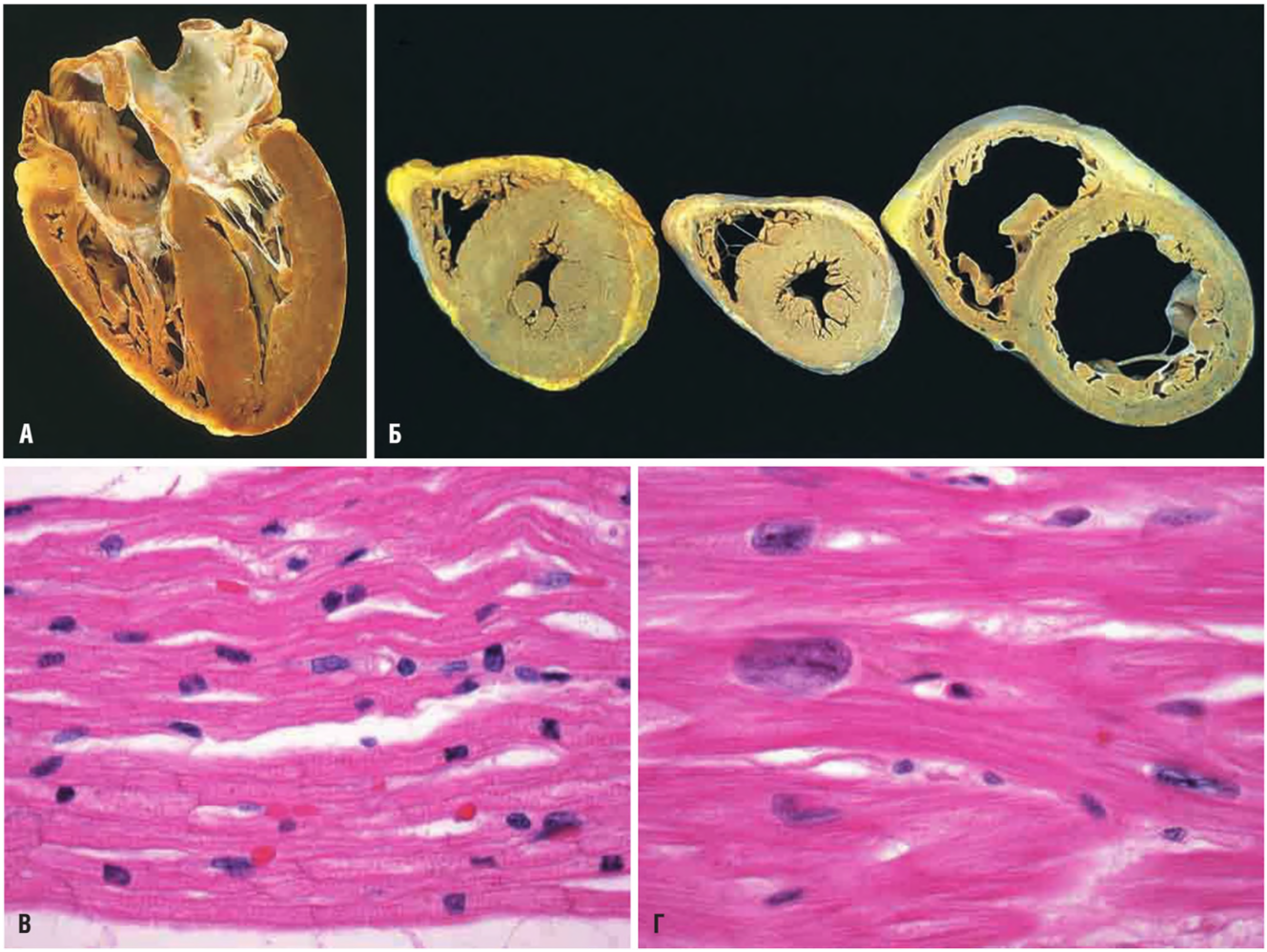


РИС. 12.1 Гипертрофия левого желудочка. **(А)** Гипертрофия вследствие перегрузки давлением, обусловленной обструкцией выводного тракта левого желудочка. Продольный срез через все 4 камеры сердца, левый желудочек — внизу справа. **(Б)** Гипертрофия с дилатацией (*справа*) и без нее (*слева*) полости левого желудочка. Поперечный срез, в центре — нормальное сердце. Сердце, гипертрофированное вследствие перегрузки давлением (*слева* и на А), имеет увеличенную массу и толщину стенки левого желудочка, тогда как масса гипертрофированного и дилатированного сердца (*справа*) увеличена, но его стенка имеет нормальную толщину. **(В)** Нормальный миокард. **(Г)** Гипертрофированный миокард: увеличен размер клеток и их ядер [Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC et al. (eds): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 5th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, p 86 — А, Б].

отличие от этого гипертрофия вследствие *перегрузки объемом* происходит дилатация желудочков. В этой ситуации новые саркомеры располагаются последовательно по отношению к уже существующим. В результате толщина стенки может быть увеличенной или уменьшенной по сравнению с нормой либо нормальной, поэтому наиболее верным критерием гипертрофии, обусловленной перегрузкой объемом, служит масса сердца, а не толщина его стенок.

Гипертрофия сердца нередко достигает значительной степени при клинически выраженной болезни сердца. У пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, аортальным стенозом, митральной регургитацией или дилатационной кардиомиопатией масса сердца может превышать норму в 2–3 раза, а у пациентов с аортальной регургитацией или гипертрофической кардиомиопатией — в 3–4 раза.

При гипертрофии сердца происходят важные изменения на уровне тканей и клеток. Увеличение размера кардиомиоцитов не сопровождается пропорциональным возрастанием числа капилляров, в результате доставка кислорода и питательных веществ гипертрофированному сердцу, особенно при гипертрофии, обусловленной перегрузкой давлением, уменьшена по сравнению с доставкой в нормальном сердце. В то же время потребление кислорода гипертрофированным сердцем повышено вследствие усиленной нагрузки, являющейся причиной патологического процесса. Гипертрофия сердца также часто сопровождается разрастанием фиброзной ткани. Молекулярные изменения включают экспрессию немедленно реагирующих генов, например *c-FOS*, *c-MYC*, *c-JUN* и *EGR1* (*см.* главу 7) [13]. При продолжительной гемодинамической перегрузке может произойти сдвиг экспрессии генов, которая становится сходной с экспрессией, наблюдаемой в течение развития сердца у плода (включая избирательную экспрессию эмбриональной/фетальной форм тяжелой цепи β-миозина, натрийуретических пептидов и коллагена).

На функциональном уровне гипертрофия сердца ассоциируется с повышенными метаболическими потребностями вследствие увеличения напряжения стенки, ЧСС и сократимости (инотропное состояние, или сила сокращения). Все это повышает потребление кислорода миокардом. В результате гипертрофированное сердце склонно к декомпенсации, которая может перейти в сердечную недостаточность, а со временем привести к смерти [14]. Последовательность первоначально благоприятных, а затем патологических процессов в ответ на усиленную работу сердца представлена на рис. 12.2. Молекулярные и клеточные изменения в гипертрофированном сердце, опосредующие вначале усиление функции, могут способствовать развитию сердечной недостаточности. Причинами могут быть: (1) аномальный метаболизм миокарда [15, 16]; (2) изменения внутриклеточного перемещения ионов кальция; (3) апоптоз кардиомиоцитов; (4) репрограммирование экспрессии генов [17, 18]. Последнее происходит отчасти в результате изменений экспрессии маленьких молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) — некодирующих РНК, ингибирующих экспрессию белков

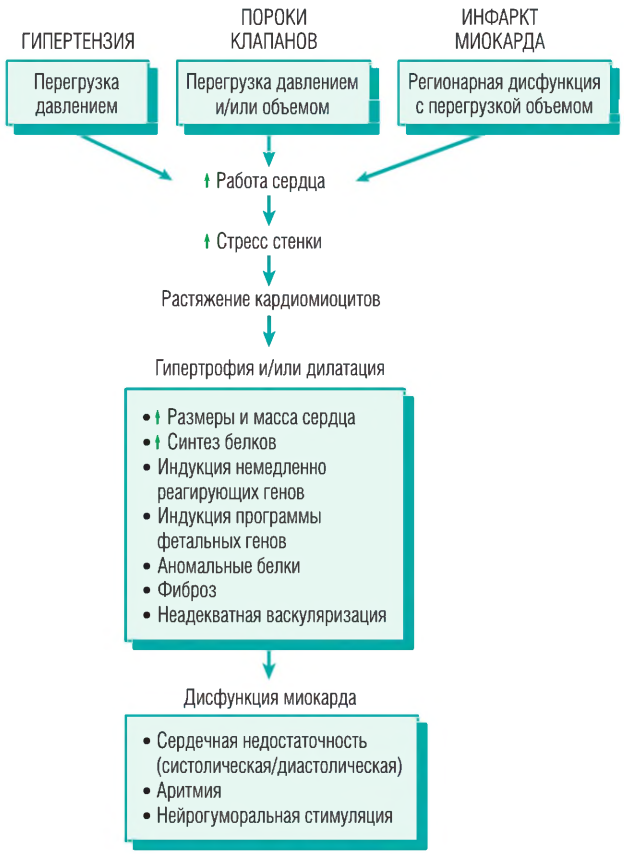


РИС. 12.2 Причины и последствия гипертрофии сердца.

на уровне стабильности или трансляции матричной РНК (мРНК) (*см.* главу 5). Гипертрофия сердца ассоциируется с понижающей регуляцией микроРНК-208 и повышающей регуляцией микроРНК-195. Следует отметить, что у мышей усиленная гиперэкспрессия микроРНК-195 может вызвать гипертрофию и дилатацию сердца, тогда как гиперэкспрессия микроРНК-208 обладает защитным действием даже в условиях повышенного давления.

Степень структурного нарушения сердца при ХСН не всегда отражает уровень дисфункции, и структурные, биохимические и молекулярные основы сократительной дисфункции миокарда могут быть неясными. На практике бывает невозможно на основании морфологического исследования отличить поврежденное, но сохранившее свою функцию сердце от сердца с нарушенной функцией. При аутопсии сердце пациентов с ХСН тяжелое, расширенное, имеет тонкую стенку, и при микроскопическом исследовании обнаруживаются признаки гипертрофии. Степень этих изменений крайне вариабельна. При инфаркте миокарда утрата насосной функции вследствие гибели кардиомиоцитов приводит к связанной с нагрузкой гипертрофии окружающего жизнеспособного миокарда. В случае болезни клапанов сердца повышенные давление или объем обусловливают общую перегрузку миокарда.

Увеличение массы сердца коррелирует с повышенной заболеваемостью и смертностью от болезней сердца, а кардиомегалия служит независимым фактором риска внезапной смерти [19]. В отличие от пато-

логической гипертрофии (часто ассоциированной с нарушением сократимости миокарда) гипертрофия, индуцированная регулярной интенсивной физической нагрузкой, оказывает различный эффект на сердце в зависимости от типа нагрузки. Аэробная нагрузка (например, бег на длинные дистанции) может ассоциироваться с гипертрофией на фоне перегрузки объемом и сопровождаться увеличением числа (плотности) капилляров. Такая гипертрофия претерпевает обратное развитие после продолжительного отдыха от нагрузок. Подобные изменения миокарда называют *физиологической гипертрофией*. Статическая нагрузка (например, поднятие тяжестей) связана с гипертрофией вследствие давления и с большей вероятностью ассоциирована с неблагоприятными изменениями.

Независимо от причины развития ХСН характеризуется различной степенью снижения сердечного выброса и перфузии тканей (*антеградная сердечная недостаточность*), а также скоплением крови в венозной системе (*хроническая сердечная недостаточность*). Последняя может стать причиной отека легких и периферического отека. Многие из важных клинических признаков и морфологических изменений, отмечаемых при ХСН, являются вторичными по отношению к повреждениям, индуцированным гипоксией и венозным полнокровием тканей, отдаленных от сердца.

Сердечно-сосудистая система обеспечивает кровообращение по закрытому контуру. Левожелудочковая и правожелудочковая недостаточность могут возникать независимо друг от друга, однако недостаточность одного круга кровообращения (особенно большого) часто вызывает избыточное напряжение в другом круге, приводя в конечном итоге к тотальной сердечной недостаточности. Несмотря на эту взаимозависимость, для лучшего понимания патологии сердечной недостаточности целесообразно рассмотреть левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность по отдельности.

ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Левожелудочковую недостаточность чаще вызывают: (1) ИБС; (2) гипертензия; (3) пороки аортального и митрального клапанов; (4) заболевания миокарда. Морфологические и клинические проявления левожелудочковой ХСН наблюдаются в основном в результате застоя в малом круге кровообращения, стаза крови в левых камерах сердца и гипоперфузии тканей, вызывающей дисфункцию органов.

Морфология. Изменения в *сердце* различаются в зависимости от заболевания. Могут присутствовать значительные структурные нарушения, например инфаркт миокарда либо деформация, стеноз или клапанная недостаточность. За исключением левожелудочковой недостаточности, вызванной митральным стенозом или редкой рестриктивной кардиомиопатией (*см.* далее), левый желудочек обычно гипертрофирован и часто расширен, иногда значительно. Микроскопические изменения неспецифичны и заключаются в основном в гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальном фиброзе различной степени. Нарушение функции левого желудочка вызывает расширение левого предсердия и повышает риск развития фибрилляции предсердий. В свою очередь, это приводит к застою крови, особенно в предсердном ушке, которое служит обычным местом образования тромба.

Застой крови в *легких* и отек делают их тяжелыми и влажными (*см.* главы 4, 15). В легких возможны следующие изменения (перечислены по усилению тяжести): (1) периваскулярный и интерстициальный отек, особенно в междольковых перегородках, ответственный за появление В-линий Керли, видимых на рентгенограмме грудной клетки; (2) прогрессирующее отечное расширение альвеолярных перегородок; (3) накопление отечной жидкости в пространстве альвеол. В отечной жидкости альвеолярных пространств присутствует некоторое количество эритроцитов, которые поглощаются макрофагами, сохраняющими высвободившееся из гемоглобина железо в форме гемосидерина. Эти нагруженные гемосидерином макрофаги служат маркером ранее произошедших эпизодов отека легких, поэтому такие макрофаги называют *клетками сердечных пороков*.

Ранние симптомы левожелудочковой недостаточности клинически могут быть совсем незначительными и обычно связаны с полнокровием и отеком легких. Наиболее ранними симптомами являются кашель и *диспноэ* (одышка), возникающие сначала при физической нагрузке, а потом и в покое. По мере прогрессирования сердечной недостаточности усиливающийся отек легких может привести к *ортопноэ* (одышка появляется в положении лежа, однако в вертикальном положении состояние улучшается), что заставляет пациента спать полусидя.

Возможна *ночная пароксизмальная одышка* (одышка, возникающая ночью, может быть настолько тяжелой, что у пациента появляется чувство удушья). При возникновении *фибрилляции предсердий* аритмия характеризуется некоординированным, хаотическим сокращением предсердия, при этом застой крови в левом предсердии существенно повышает риск тромбоза и тромбоэмболического инсульта [20].

Уменьшение сердечного выброса вызывает снижение перфузии почек, что приводит к активации РААС. В свою очередь, это индуцирует задержку соли и воды и увеличение объема интерстициальной и внутрисосудистой жидкости (*см.* главы 4, 11) — компенсаторные эффекты, способствующие развитию отека легких или усиливающие его. Если гипоперфузия почек становится достаточно выраженной, нарушение экскреции азотистых продуктов приводит к развитию азотемии (называемой *преренальной азотемией* соответственно ее сосудистому происхождению; *см.* главу 20). В далеко зашедших случаях ХСН развившаяся церебральная гипоксия может вызвать *гипоксическую энцефалопатию* (*см.* главу 28), характеризующуюся возбудимостью, уменьшением объема внимания и беспокойством. На терминальной стадии ХСН это состояние может перейти в ступор и кому.

Левожелудочковую недостаточность по клиническим характеристикам подразделяют на *систолическую* и *диастолическую*. Систолическая сердечная

недостаточность определяется недостаточным сердечным выбросом (недостаточностью насосной функции), поэтому ее могут вызвать любые состояния, нарушающие нормальную сократительную функцию левого желудочка. При диастолической сердечной недостаточности сердечный выброс в состоянии покоя относительно сохранен, однако левый желудочек аномально ригидный или его способность расслабляться во время диастолы ограничена каким-то другим образом. В результате сердце неспособно увеличивать выброс в ответ на повышение метаболических потребностей периферических тканей (например, во время физической нагрузки). Кроме того, поскольку левый желудочек не может нормально расширяться, любое повышение давления наполнения тотчас же сказывается на кровообращении в легких, вызывая быстрое развитие отека легких (*мгновенный отек легких*), который может быть тяжелым.

Диастолическая сердечная недостаточность наблюдается преимущественно у пациентов старше 65 лет и чаще у женщин. Наиболее частой причиной ее развития является гипертензия. К другим факторам риска относят сахарный диабет, ожирение и двухсторонний стеноз почечных артерий. Снижение способности левого желудочка расслабляться и наполняться может быть следствием фиброза миокарда (как это бывает при кардиомиопатиях и ИБС), инфильтративных расстройств, ассоциированных с констриктивной кардиомиопатией (например, при амилоидозе сердца) и констриктивным перикардитом. Диастолическая сердечная недостаточность также возможна у пожилых пациентов в отсутствие каких-либо известных предрасполагающих факторов как крайнее выражение нормальной потери эластичности сердца с возрастом (*см.* ранее).

ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее частой причиной правожелудочковой недостаточности является левожелудочковая недостаточность, т.к. всякое повышение давления в легочной сосудистой системе, сопутствующее левожелудочковой недостаточности, неизбежно создает нагрузку на правые отделы сердца. Причины правожелудочковой недостаточности включают все те, которые индуцируют левожелудочковую недостаточность. Правожелудочковая недостаточность изолированно встречается нечасто, обычно у пациентов с каким-либо поражением легких, поэтому данный вид сердечной недостаточности называют также *легочным сердцем*. Легочное сердце чаще ассоциируется с заболеванием легочной паренхимы, однако может возникнуть вторично по отношению к заболеваниям, поражающим легочную сосудистую систему, например первичной легочной гипертензии (*см.* главу 15), рецидивирующей легочной тромбоэмболии (*см.* главу 4), или просто состояниям, индуцирующим гипоксию (например, апноэ во сне, высотной болезни) вместе с сопутствующей легочной вазоконстрикцией. Общим признаком этих расстройств служит легочная гипертензия (*см.* далее), приводящая к гипертрофии и дилатации правых отделов сердца. Выраженное выпячивание межжелудочковой перегородки влево может стать причиной дисфункции левого желудочка. Основные морфологические и клинические характеристики правожелудочковой недостаточности отличаются от таковых при левожелудочковой недостаточности: застойные явления в легких минимальны, тогда как полнокровие в системах полых и воротной вен может быть значительным.

Морфология. Морфологическая картина изменений в *сердце* варьирует в зависимости от причины, вызвавшей заболевание (как и при левожелудочковой недостаточности). В редких случаях могут присутствовать структурные нарушения, например аномалии клапанов или фиброз эндокарда (что наблюдается при карциноидной болезни сердца). Поскольку изолированную правожелудочковую недостаточность наиболее часто вызывает болезнь легких, в подавляющем большинстве случаев единственными находками являются гипертрофия и расширение правых предсердия и желудочка.

Застой в сосудах *печени и системе воротной вены* может вызвать патологические изменения в печени, селезенке и кишечнике. Так, выраженный *венозный застой* (*см.* главу 4) приводит к увеличению размера и массы печени (*застойной гепатомегалии*).

Застой наиболее выражен вокруг центральных вен печеночных долек; цвет центральной части печеночных долек становится красно-коричневым, а периферические участки выглядят бледными, иногда содержат жировые включения. На срезе печень имеет характерный вид («мускатная печень»; *см.* главу 4).

В некоторых случаях, особенно при одновременной левожелудочковой недостаточности, тяжелая системная гипоксия вызывает *центролобулярный некроз*. При длительной тяжелой правожелудочковой недостаточности центральные части печеночных долек становятся фиброзными, в результате развивается *сердечный склероз печени*, а в самых тяжелых случаях — *сердечный цирроз печени* (*см.* главу 18).

Портальная гипертензия приводит к увеличению селезенки (*застойной спленомегалии*) — ее масса часто достигает 300–500 г (в норме < 150 г). Это способствует также развитию хронического полнокровия и отечности кишечной стенки. Такие изменения могут быть столь выраженными, что создают препятствие абсорбции питательных веществ.

Системный венозный застой может привести к накоплению жидкости в *плевральной, перикардиальной и брюшной полостях*. Так, отек легких и плевральный выпот ассоциируются с левожелудочковой недостаточностью. Массивный плевральный выпот (более 1 л) приводит к тому, что части соответствующего легкого плохо расширяются (*ателектаз*). Кроме того, транссудация жидкости в брюшную полость может привести к *асциту*.

Отеки *подкожно-жировой ткани* периферических участков тела, особенно лодыжек и претибиальных областей, — отличительный признак правожелудочковой недостаточности. У прикованных к постели пациентов может преобладать *пресакральный отек*. Иногда развивается генерализованный массивный отек подкожной клетчатки (*анасарка*).

Клинические признаки изолированной правожелудочковой недостаточности обусловлены системным

(и портальным) венозным полнокровием и включают гепатоспленомегалию, периферические отеки, плевральный выпот и асцит. Наиболее поражаемые органы — почки и головой мозг. Застойные явления в почках более выражены при правожелудочковой недостаточности по сравнению с левожелудочковой, приводя к большей задержке жидкости и периферическим отекам, а также к более значительной азотемии. Венозное полнокровие и гипоксия центральной нервной системы могут вызвать гипоксическую энцефалопатию, идентичную описанной при левожелудочковой недостаточности.

Хотя левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность мы рассматривали отдельно, следует вновь подчеркнуть, что во многих случаях при длительной ХСН у пациентов наблюдаются симптомы декомпенсации со стороны обоих желудочков, включая клинические синдромы левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности по обоим кругам кровообращения.

Общепринятая терапия ХСН основана главным образом на фармакологическом подходе. Особенно часто применяют лекарственные средства, снижающие перегрузку объемом (в частности, диуретики), блокирующие РААС (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) и снижающие тонус адренергической системы (например, β_1-адренергические блокаторы). Эффективность лекарственных средств последних двух классов подтверждает, что нейрогуморальные изменения, возникающие при ХСН (включая повышенный уровень норадреналина и ренина), не обеспечивают адаптацию и способствуют развитию сердечной недостаточности. Новые подходы для улучшения функции сердца предусматривают механическую поддержку сердца и ресинхронизацию электрических импульсов для максимального повышения эффективности сердечной деятельности. Учитывая распространенность и тяжесть ХСН, большое внимание привлекают новые виды лечения, включая методы клеточной терапии [21]. Следует отметить, что накапливаются данные об ограниченной способности взрослого сердца к самообновлению, опосредованному стволовыми клетками. К настоящему времени неизвестно, можно ли этот подход использовать (и если да, то в каком объеме) с терапевтической целью [22].

Врожденные пороки сердца

Врожденные пороки сердца — это термин, используемый для описания врожденных дефектов развития сердца или крупных сосудов. Большинство таких дефектов возникает в результате нарушений эмбриогенеза в течение 3–8-й недель беременности, когда формируются и начинают функционировать основные структуры сердечно-сосудистой системы. Тяжелые аномалии в большинстве случаев несовместимы с вынашиванием беременности. Врожденные дефекты сердца, совместимые с эмбриональным развитием и рождением, затрагивают отдельные камеры или области сердца, тогда как оставшаяся часть сердца развивается относительно нормально. Примером могут служить дети, рождающиеся с дефектами септации (с «отверстием в сердце»), например с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) или дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), стенозирующими поражениями клапанов или аномалиями коронарных артерий [23]. Некоторые формы врожденных пороков сердца проявляются клинически вскоре после рождения, что часто обусловлено переходом от фетального типа кровообращения к постнатальному (связанному с оксигенацией крови в легких, а не доставкой крови через плаценту). В ≈ 50% случаев врожденные пороки сердечно-сосудистой системы диагностируют в течение первого года жизни, однако некоторые менее серьезные формы пороков (например, ДМПП) могут проявиться лишь у взрослых.

Распространение. Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы — наиболее распространенные пороки развития (≈ 1%, или 4–50 случаев на 1000 живорождений) и наиболее частый тип болезней сердца у детей [24]. Частота таких пороков выше у недоношенных детей по сравнению с родившимися в срок. Основные врожденные пороки сердца, составляющие ≈ 85% всех случаев, и их частота перечислены в табл. 12.2.

ТАБЛИЦА 12.2 Частота врожденных пороков сердца*

Порок	Количество на 1 млн живорожденных	%
Дефект межжелудочковой перегородки	4482	42
Дефект межпредсердной перегородки	1043	10
Стеноз легочной артерии	836	8
Открытый артериальный проток	781	7
Тетрада Фалло	577	5
Коарктация аорты	492	5
Дефект атриовентрикулярной перегородки	396	4
Аортальный стеноз	388	4
Транспозиция магистральных артерий	388	4
Общий артериальный ствол	136	1
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	120	1
Атрезия трикуспидального клапана	118	1
Всего	9757	

* Представлены верхние квартили по данным 44 опубликованных исследований. Суммарный процент менее 100 вследствие округления.

[Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.]

Количество лиц с врожденными пороками сердца, доживающих до зрелого возраста, быстро увеличивается. В настоящее время в США насчитывают ≈ 1 млн таких людей [25]. Это результат усовершенствования хирургических техник и «агрессивных» методов лечения различных структурных дефектов сердца. Тем не менее подобные репаративные меры не возвращают сердце в нормальное состояние. У таких пациентов в дальнейшем возможно развитие аритмий и нарушений функции желудочков, что приводит к необходимости дополнительного хирургического вмешательства [26]. К другим факторам, способным повлиять на отдаленные результаты, относят риск, связанный с применением материалов и устройств для протезирования [27], например искусственных клапанов или заменителей участков миокарда, а также риск со стороны матери, ассоциированный с родами [28].

Развитие сердца. Врожденные пороки сердца обусловлены дефектами, возникающими во время закладки и развития сердца как органа. В связи с этим, прежде чем рассматривать специфические расстройства, кратко опишем процесс развития сердца в нормальных условиях (рис. 12.3). Самые ранние зачатки сердца возникают в латеральной мезодерме и перемещаются к срединной линии посредством двух волн миграции, образуя серповидный слой клеток, составляющих первое и второе поля сердца, примерно к 15-му дню развития [29, 30]. Каждое поле сердца характеризуется экспрессией различных наборов генов. Так, первое поле сердца экспрессирует факторы транскрипции TBX5 и Hand1, тогда как второе поле — Hand2 и фактор роста фибробластов 10. Оба поля содержат мультипотентные клетки-предшественники, способные к образованию всех основных типов клеток сердца: эндокардиальных, миокардиальных и гладкомышечных. Эти ранние клетки-предшественники привлекают внимание исследователей в связи с возможным использованием этих клеток для восстановления поврежденных отделов сформированного сердца или утративших функцию по другим причинам.

Даже на очень ранней стадии развития каждое поле сердца уже предназначено для формирования определенных частей сердца. Из клеток первого поля в основном образуется левый желудочек, из клеток второго поля — выводной тракт, правый желудочек и бóльшая часть предсердий. К 20-му дню первоначальный разрастающийся клеточный слой превращается в пульсирующую трубку, которая петлеобразно изгибается направо, и на 28-й день начинают формироваться камеры сердца. Примерно в это же время происходят два других важных события: (1) клетки нервного гребешка мигрируют в выводной тракт, где участвуют в его септации и формировании дуги аорты; (2) ВКМ, из которого в дальнейшем образуются АВ-канал и выводной тракт, увеличивается, образуя утолщения — *эндокардиальные подушки*. Этот процесс зависит от разделения субпопуляции эндокардиальных клеток, проникающих в ВКМ, а затем пролиферирующих и дифференцирующихся в мезенхимальные клетки, ответственные за развитие клапанов. К 50-му дню проис-

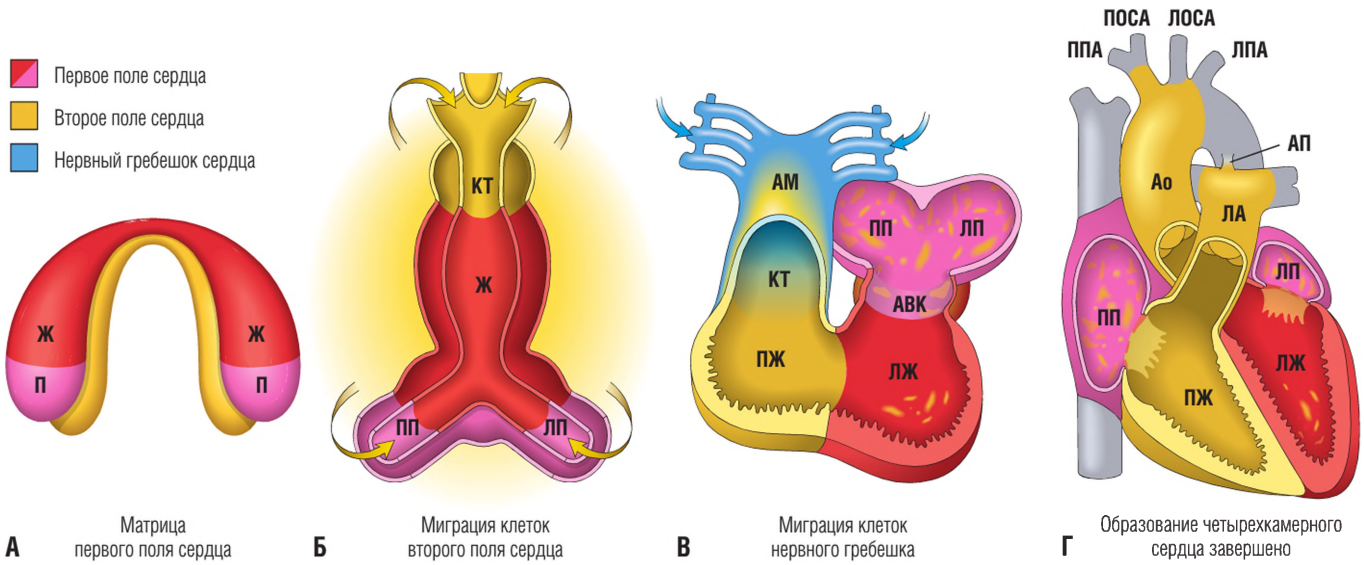


РИС. 12.3 Развитие сердца человека. **(А)** День 15-й. В передней части эмбриона находятся первое поле сердца полулунной конфигурации и клетки второго поля сердца. **(Б)** День 21-й. Клетки второго поля сердца лежат дорсально по отношению к прямой сердечной трубке и начинают мигрировать (*стрелки*) в передний и задний концы трубки, образуя желудочек (Ж), конотрункус (КТ) и часть правого предсердия (ПП) и левого предсердия (ЛП). **(В)** День 28-й. После петлеобразного изгибания сердечной трубки направо клетки нервного гребешка сердца также мигрируют (*стрелки*) из нервного валика в выводной тракт и участвуют в образовании его перегородки и билатерально симметричных артериальных дуг (III, IV и VI). **(Г)** День 50-й. Формирование межпредсердной и межжелудочковой перегородок, а также АВ-клапанов приводит к образованию четырехкамерного сердца с конфигурацией, соответствующей изгибу сердечной трубки. АВК — атриовентрикулярный канал; АМ — аортальный мешок; Ао — аорта; АП — артериальный проток; ЛА — легочная артерия; ЛЖ — левый желудочек; ЛОСА — левая общая сонная артерия; ЛПА — левая подключичная артерия; П — предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПОСА — правая общая сонная артерия; ППА — правая подключичная артерия [Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006].

ходят септация желудочков, предсердий и разделение АВ-клапанов, что приводит к образованию четырехкамерного сердца.

Координация всех этих процессов трансформации зависит от активности факторов транскрипции, регулируемых сигналами, источником которых служат такие агенты, как Wnt, VEGF, фактор морфогенеза костей, TGF-β, фактор роста фибробластов и Notch. Необходимо также иметь в виду, что сердце — механический орган, подвергающийся действию кровотока уже на самых ранних стадиях развития. Возможно, что гемодинамические силы имеют такое же важное влияние на развитие сердца, какое они оказывают на адаптацию сформированного сердца, в частности на гипертрофию и дилатацию. Кроме того, важнейшее значение в развитии сердца имеют специфические микроРНК, координирующие формы и уровень экспрессии факторов транскрипции [18].

Многие из генетических дефектов, нарушающих процесс развития сердца, обусловлены аутосомно-доминантными мутациями, приводящими к частичной утрате функции того или иного фактора транскрипции (*см.* далее). Таким образом, даже относительно слабые изменения активности одного из многих факторов транскрипции, необходимых для нормального развития сердца, могут привести к дефектам, обнаруживаемым затем в полностью сформированном сердце. Возможно, преходящее экзогенное стрессорное воздействие в I триместре беременности способно повлиять на гены и вызвать дефекты, напоминающие таковые при наследственных мутациях.

Этиология и патогенез. Основной установленной причиной врожденных пороков сердца являются спорадические генетические нарушения: мутации одиночного гена, небольшие хромосомные делеции и вставки или делеции целых хромосом (трисомии и моносомии). В случае мутаций одиночного гена речь идет о генах, кодирующих белки, которые относятся к различным функциональным классам (табл. 12.3). Многие из этих мутаций затрагивают гены, кодирующие факторы транскрипции, необходимые для нормального развития сердца. Поскольку такие пациенты гетерозиготны по этим мутациям, снижения активности данных факторов на 50%, вероятно, достаточно для нарушения развития сердца.

Некоторые из мутантных факторов транскрипции функционируют вместе в составе крупных белковых комплексов. Это объясняет, почему мутация любого из них вызывает сходные эффекты. Например, три фактора транскрипции, GATA-4, TBX5 и NKX2–5, мутировавшие у некоторых пациентов с ДМЖП и ДМПП, связаны друг с другом и совместно регулируют экспрессию генов-мишеней, необходимых для правильного развития сердца. Следует отметить, что GATA-4 и TBX20 являются мутантными в случае редких видов кардиомиопатии, возникающих у взрослых (*см.* далее), указывая на то, что эти факторы транскрипции не только играют важную роль в развитии, но и необходимы для поддержания функции сердца в постнатальном периоде.

Другие мутации одиночных генов, ассоциированные с врожденными пороками сердца, изменяют свойства белков сигнальных путей или выполняющих структурную функцию. Мутации генов, кодирующих различные компоненты Notch, например JAGGED1, NOTCH1 и NOTCH2, ассоциируются с различными врожденными пороками сердца, включая двухстворчатый аортальный клапан (NOTCH1; *см.* далее) и тетраду Фалло (JAGGED1 и NOTCH2) [29, 30]. Мутации фибриллина лежат в основе синдрома Марфана, ассоциированного с дефектами клапанов и аневризмами аорты (*см.* главу 11). Первоначально фибриллин был описан как структурный белок, однако он служит также важным регулятором TGF-β-сигнализации, усиление которой ответственно, по крайней мере частично, за аномалии сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана.

Характерным примером небольшой хромосомной аномалии как причины врожденных пороков сердца может служить делеция хромосомы 22q11.2, которую имеют до 50% пациентов с синдромом Ди Джорджи. При этом синдроме нарушается развитие 4-й жаберной дуги и производных 3-го и 4-го жаберных карманов, связанных с образованием тимуса, околощитовидных

ТАБЛИЦА 12.3 Примеры генетической обусловленности врожденных пороков сердца

Мутантный ген	Нормальная функция	Синдром	Врожденный порок сердца
Несиндромные расстройства			
NKX2–5	Фактор транскрипции	—	ДМПП, ДМЖП, нарушения проведения
*GATA-4**	Фактор транскрипции	—	ДМПП, ДМЖП
*TBX20**	Фактор транскрипции	—	ДМПП, ДМЖП, аномалии клапанов
Синдромные расстройства			
TBX5	Фактор транскрипции	Холта–Орама	ДМПП, ДМЖП, нарушения проведения
TBX1	Фактор транскрипции	Ди Джорджи	Пороки конотрункуса
JAG1, *NOTCH2*	Notch-сигнализация	Алажиля	Стеноз легочной артерии, тетрада Фалло
Фибриллин	Структурный белок	Марфана	Аневризма аорты
	TGF-β-сигнализация		Аномалии клапанов

* Сочетание с миопатией, возникающей у взрослых.

TGF — трансформирующий фактор роста; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

[Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.]

желез и сердца. Геном-кандидатом в делетированной области является *TBX1*, кодирующий фактор транскрипции, который регулирует экспансию клеток-предшественников во второе поле сердца. Другие генетические аномалии, играющие важную роль в развитии врожденных пороков сердца, — это хромосомные анеуплоидии, в частности при синдроме Тернера (моносомия X) и трисомиях по 13, 18 и 21-й хромосомам [31]. Наиболее частой генетической причиной врожденных пороков сердца служит трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) [32], при которой ≈ 40% пациентов имеют порок сердца (один или несколько), чаще поражающий структуры, развивающиеся из эндокардиальных подушек (т.е. АВ-перегородки и АВ-клапаны). Механизмы, посредством которых анеуплоидия приводит к развитию врожденных пороков сердца, еще недостаточно изучены, однако возможна нерегулируемая экспрессия множества генов.

Наряду с этими известными ассоциациями развитию врожденных пороков сердца также способствуют менее выраженные формы генетических вариативностей. Такое утверждение отчасти основано на том факте, что родственники первой линии больных имеют повышенный риск врожденных пороков сердца по сравнению с общей популяцией. Так, для ребенка от отца с ДМЖП риск равен 2%, если же ДМЖП имеет мать, риск для потомства составляет от 6 до 10%.

Следует признать, что наши знания о механизмах развития пороков сердца все еще находятся в зачаточном состоянии. У большинства пациентов генетические факторы риска не определены, а если они и установлены, то природа и тяжесть дефекта сильно варьируют. В результате предполагают, что *экзогенные факторы*, сами по себе или в сочетании с генетическими факторами, также способствуют развитию врожденных пороков сердца и в некоторых случаях могут стать их главной причиной. Примерами служат врожденная краснуха, сахарный диабет у матери во время беременности и действие тератогенов (включая некоторые лекарства) [33]. Большой интерес представляют некоторые пищевые факторы, способные влиять на риск развития пороков сердца. Например, употребление поливитаминных добавок, содержащих фолаты, может снизить риск развития врожденных пороков сердца [34].

Клинические признаки. Структурные аномалии при врожденных пороках сердца делят на три основные категории:

- пороки, обусловленные *артериовенозным шунтированием*;
- пороки, обусловленные *веноартериальным шунтированием*;
- пороки, обусловленные *обструкцией*.

Шунтированием называют аномальное соединение между камерами сердца или кровеносными сосудами, по которому кровоток осуществляется по градиенту давления слева (из артериального кровотока) направо (в венозный кровоток) или наоборот. Когда кровь из венозного кровотока поступает в артериальный кровоток (т.е. справа налево, *веноартериальное шунтирование*), возникают гипоксемия и цианоз (темно-синяя окраска кожи и слизистых оболочек) вследствие смешивания низкооксигенированной венозной крови с артериальной кровью (так называемый *врожденный порок сердца синего типа*). Основными причинами врожденного веноартериального шунтирования являются тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий, персистирующий общий артериальный ствол, атрезия трикуспидального клапана и тотальный аномальный дренаж легочных вен. Кроме того, в случае веноартериального шунтирования эмболы, образующиеся в периферических венах, могут попасть непосредственно в системный кровоток (*парадоксальная эмболия*), следствием чего могут стать инфаркт и абсцесс головного мозга. Тяжелый, длительно существующий цианоз может вызвать гипертрофическую легочную остеоартропатию (утолщение концевых фаланг пальцев рук и ног — так называемый симптом «барабанных палочек») и полицитемию.

В отличие от этого *артериовенозное шунтирование* (в случае ДМПП, ДМЖП и открытого артериального протока) повышает легочный кровоток и первоначально не ассоциируется с цианозом. Артериовенозное шунтирование увеличивает как объем, так и давление в легочном сосудистом русле (кровоток в нем в нормальных условиях характеризуется низким давлением и низким легочным сосудистым сопротивлением. Это может привести к гипертрофии правого желудочка и склерозу сосудов легких. Мышечные артерии легких (диаметром < 1 мм) вначале реагируют на повышение давления и усиление кровотока гипертрофией среднего слоя и вазоконстрикцией, что поддерживает давление в дистальных легочных капиллярах и венах на относительно нормальном уровне и предотвращает отек легких. Продолжительная артериальная вазоконстрикция в легких стимулирует пролиферацию клеток сосудистой стенки и последующее развитие необратимых обструкционных поражений интимы, аналогичных изменениям артериол при артериальной гипертензии (*см.* главу 11). В конце концов легочное сосудистое сопротивление достигает уровня системного, тем самым создавая условия для смены направления шунтирования на веноартериальное, и в системный кровоток поступает неоксигенированная кровь (синдром Эйзенменгера, или поздний врожденный порок сердца синего типа).

При необратимой легочной гипертензии врожденные структурные дефекты сердца следует рассматривать как неоперабельные. Вторичные изменения в сосудах легких в конечном итоге могут привести к смерти пациента, поэтому артериовенозное шунтирование является показанием к раннему хирургическому вмешательству.

Некоторые аномалии развития сердца (например, коарктация аорты, врожденные аортальный стеноз и стеноз клапана легочной артерии) приводят к уменьшению размеров камер сердца, клапанов или кровеносных сосудов. Эти аномалии называют *обструктивными врожденными пороками сердца*. При полной обструкции используют термин «атрезия». При некоторых пороках (например, тетраде Фалло) присут-

ствуют и обструкция (стеноз легочной артерии), и веноартериальное шунтирование через ДМЖП.

Изменение гемодинамики при врожденных пороках сердца приводит к его дилатации и/или гипертрофии. Некоторые дефекты индуцируют уменьшение объема и мышечной массы камер сердца. Эти нарушения называют *гипоплазией*, если они возникают в пренатальном периоде, и *атрофией*, если они развиваются в постнатальном периоде.

АРТЕРИОВЕНОЗНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Наиболее часто артериовенозное шунтирование наблюдается в результате ДМПП, ДМЖП, открытого артериального протока и дефектов АВ-перегородки (рис. 12.4).

Дефект межпредсердной перегородки

ДМПП представляет собой аномальное, фиксированное отверстие в перегородке предсердий, обусловленное неполным образованием ее ткани и дающее возможность сообщения между левым и правым предсердиями (не путать с открытым овальным окном; *см.* далее). ДМПП обычно не сопровождается симптомами до взрослого состояния (*см.* рис. 12.4А) [35].

Морфология. Различают 3 основных типа ДМПП в зависимости от их локализации: первичные, вторичные и дефекты венозного синуса. *Первичные ДМПП* (5%) расположены смежно с АВ-клапанами. *Вторичные ДМПП* (90%) возникают в результате дефицита ткани или перфораций дна овальной ямки и располагаются около центра межпредсердной перегородки. Эти дефекты обычно не ассоциируются с другими аномалиями и могут быть любой величины, одиночными, множественными или решетчатыми. *Дефекты венозного синуса* (5%) локализуются, как правило, около устья верхней полой вены и ассоциируются с аномальным дренажом венозной крови из легких в правое предсердие.

Клинические признаки. ДМПП приводит к артериовенозному шунтированию в основном потому, что легочное сосудистое сопротивление значительно меньше системного и комплаенс (растяжимость) правого желудочка существенно выше такового левого желудочка. Легочный кровоток может в 2–4 раза превышать норму. Часто присутствует аускультативный феномен (шум), возникающий в результате избыточного кровотока через клапан легочной артерии. Несмотря на правостороннюю перегрузку объемом, пациенты с ДМПП хорошо себя чувствуют и обычно не имеют симптомов до 30-летнего возраста. У них редко развивается необратимая легочная гипертензия. Закрытие ДМПП с

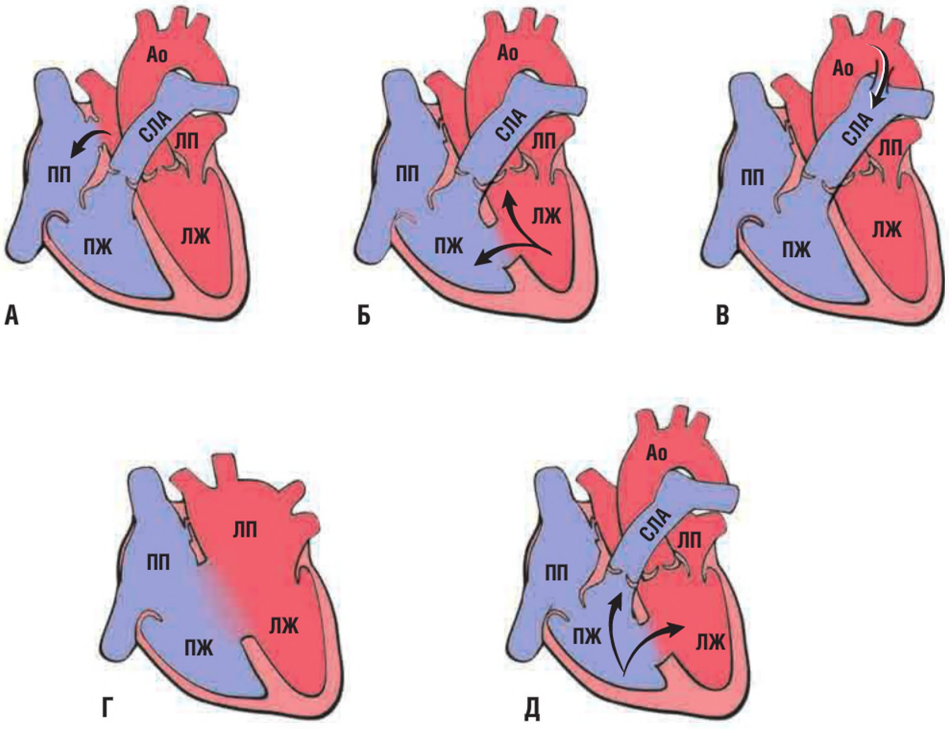


РИС. 12.4 Варианты артериовенозного шунтирования (*стрелки* указывают направление кровотока). **(А)** Дефект межпредсердной перегородки. **(Б)** Дефект межжелудочковой перегородки. Давление одинаково в обоих желудочках. Присутствуют гипертрофия правого желудочка вследствие перегрузки давлением и гипертрофия левого желудочка вследствие перегрузки объемом. **(В)** Открытый артериальный проток. **(Г)** Дефект АВ-перегородки. **(Д)** Большой дефект межжелудочковой перегородки. Присутствует гипертрофия правого желудочка вследствие перегрузки давлением и объемом. На фоне необратимой легочной гипертензии происходит веноартериальное шунтирование (обратный кровоток). Давление в правом желудочке достаточно высокое, чтобы обеспечить веноартериальное шунтирование. Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СЛА — ствол легочной артерии.

помощью хирургического вмешательства или катетеризации нивелирует гемодинамические аномалии и предотвращает осложнения, включая сердечную недостаточность, парадоксальную эмболию и необратимое поражение легочных сосудов [36]. Летальность низкая, а продолжительность жизни пациентов сравнима с таковой в здоровой популяции.

Открытое овальное окно

Открытое овальное окно — это отверстие (обычно небольшое), расположенное в овальной ямке межпредсердной перегородки, не прикрытое лоскутом ткани [37]. У плода оно выполняет важную функцию, обеспечивая веноартериальное шунтирование, позволяющее обогащенной кислородом крови из плаценты миновать еще не расправленные легкие и непосредственно попадать из правого предсердия в левое. Отверстие закрывается после рождения в результате повышения кровяного давления в левой половине сердца. Примерно у 80% индивидов лоскут ткани навсегда закрывает отверстие, у остальных он может открываться при повышении давления в правой половине сердца. Так, стойкая легочная гипертензия или даже преходящее повышение давления в правых отделах сердца, как это происходит во время перистальтики кишечника, кашля или чихания, может вызвать кратковременное веноартериальное шунтирование с возможностью парадоксальной эмболии [38].

Дефект межжелудочковой перегородки

Неполное закрытие межжелудочковой перегородки, оставляющее возможность сообщения между правым и левым желудочками, — наиболее распространенная форма врожденных аномалий сердца (*см.* рис. 12.4Б). Большинство ДМЖП ассоциируются с другими врожденными аномалиями сердца, например тетрадой Фалло, и лишь 20–30% дефектов наблюдается в изолированном виде.

Морфология. ДМЖП классифицируют соответственно их величине и расположению. Большинство из них соответствуют диаметру аортального клапана. Около 90% затрагивают мембранозную часть межжелудочковой перегородки (*перимембранозные ДМЖП*) (рис. 12.5). Остальные локализуются под клапаном легочной артерии (*инфундибулярные ДМЖП*) или в мышечной части перегородки. Хотя большинство ДМЖП являются одиночными, в мышечной части перегородки они могут быть множественными (типа «швейцарского сыра»).

Клинические признаки. Функциональные последствия ДМЖП зависят от размеров дефекта и пороков развития правых отделов сердца. Большие ДМЖП проявляют себя фактически с рождения; дефекты меньшего размера пациенты хорошо переносят годами, и симптомы могут отсутствовать до значительно более позднего времени. Приблизительно 50% небольших мышечных ДМЖП закрываются спонтанно [39]. Большие дефекты обычно являются перимембранозными и инфундибулярными и обусловливают значительное артериовенозное шунтирование, приводя к гипертрофии правого желудочка и легочной гипертензии практически с рождения. Со временем почти у всех лиц с незакрытым ДМЖП развиваются необратимые нарушения легочной гемодинамики, в конечном итоге изменяющие направление кровотока через дефект на обратное (*см.* рис. 12.4Д), что приводит к выраженной гипоксемии и смерти. У детей с бессимптомными ДМЖП хирургическое вмешательство или катетеризацию обычно не проводят в расчете на спонтанное закрытие дефекта. Однако у детей с большими ДМЖП должна быть выполнена ранняя коррекция для предотвращения необратимого обструктивного поражения легочных сосудов.

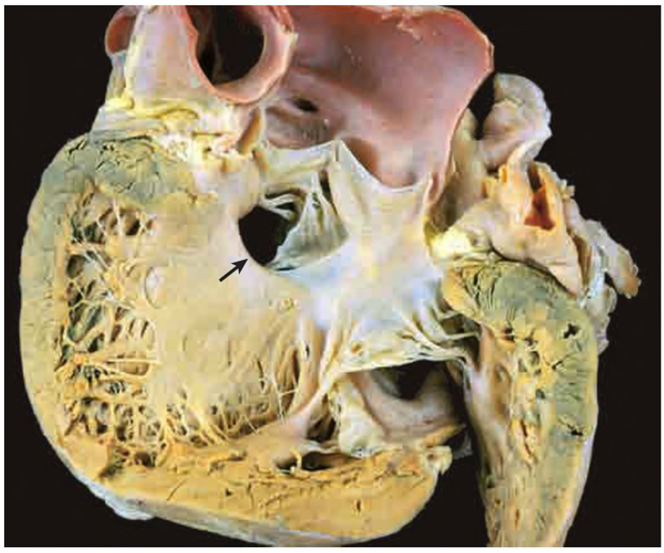


РИС. 12.5 Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (*стрелка*) [предоставлено William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN].

Открытый артериальный проток

Артериальный проток — это важная фетальная структура, которая после рождения обычно закрывается спонтанно. У плода через артериальный проток (подобно открытому овальному окну) кровь из легочной артерии сбрасывается в аорту в обход легких.

Если закрытия артериального протока не происходит, то говорят о врожденной аномалии — открытом артериальном протоке (ОАП) (или *персистирующем артериальном протоке*) (*см.* рис. 12.4В). Около 90% ОАП представляют собой изолированную аномалию. Остальные ОАП часто ассоциируются с ДМЖП, коарктацией аорты, аортальным стенозом, стенозом клапана легочной артерии и другими аномалиями сердца.

ОАП вызывает характерный непрерывный жесткий шум, описываемый как «машинный шум». Клиническая картина ОАП зависит от его диаметра и состояния сердечно-сосудистой системы пациента [40]. Если ОАП после рождения имеет небольшой размер, симптомы обычно отсутствуют и ОАП на рост и развитие ребенка не влияет.

При ОАП большого размера сначала происходит артериовенозное шунтирование и цианоз отсутствует, однако в случае дополнительной перегрузки объемом или давлением возникают обструктивные изменения

в легочных артериях малого диаметра, приводящие к смене направления шунтирования крови и связанным с этим последствиям. Такой ОАП необходимо закрыть как можно раньше. Однако для выживания детей с различными сложными врожденными пороками, приводящими к обструкции легочного или системного кровотока, сохранение протока открытым путем введения простагландина Е может иметь жизненно важное значение. Например, при атрезии аортального клапана ОАП обеспечивает основной объем системного кровотока. Таким образом, в зависимости от ситуации ОАП может быть опасным для жизни или служить фактором ее сохранения.

Дефект атриовентрикулярной перегородки

Дефект АВ-перегородки (называемый также *полным дефектом АВ-канала*) возникает в результате отсутствия адекватного слияния верхней и нижней эндокардиальных подушек АВ-канала в эмбриональном периоде. В результате нарушаются формирование АВ-перегородки и развитие трикуспидального и митрального клапанов (*см.* рис. 12.4Г).

Различают две наиболее частые формы дефекта АВ-перегородки: *частичный дефект* (первичный ДМПП и расщепление передней митральной створки, что вызывает недостаточность митрального клапана) и *полный дефект* (крупный комбинированный дефект АВ-перегородки и большой общий АВ-клапан — по существу отверстие в центре сердца). В случае полного дефекта В-перегородки присутствует свободное сообщение всех четырех камер сердца, индуцирующее объемную гипертрофию каждой камеры. Около 30% пациентов с полным дефектом АВ-перегородки страдают синдромом Дауна. Возможна радикальная коррекция порока хирургическим способом.

ВЕНОАРТЕРИАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Пороки, обусловленные веноартериальным шунтированием, проявляются цианозом в раннем постнатальном периоде (*врожденный порок сердца синего типа*). Наиболее частые пороки из этой группы — тетрада Фалло и транспозиция магистральных артерий (рис. 12.6). Другие пороки — атрезия трикуспидального клапана и тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Тетрада Фалло

Для тетрады Фалло характерны: (1) ДМЖП; (2) обструкция пути оттока из правого желудочка; (3) смещение аорты вправо; (4) гипертрофия правого желудочка (*см.* рис. 12.6А). Все эти аномалии возникают в эмбриональном периоде в результате передневерхнего смещения конусной перегородки.

Морфология. Сердце часто увеличено и принимает форму ботинка вследствие выраженной гипертрофии правого желудочка, особенно в области его верхушечного отдела. ДМЖП обычно имеет большой размер. Аортальный клапан смещен через ДМЖП и располагается над обоими желудочками, образует верхний край дефекта. Причиной препятствия оттоку крови из правого желудочка является подлегочный (инфундибулярный) стеноз, однако ему может сопутствовать и стеноз клапана легочной артерии. Иногда встречается атрезия клапана легочной артерии и различных ее частей, вследствие чего для выживания пациента необходимы кровоток через ОАП и/или расширенные бронхиальные артерии. Могут наблюдаться недостаточность аортального клапана или ДМПП; правая дуга аорты присутствует в ≈ 25% случаев.

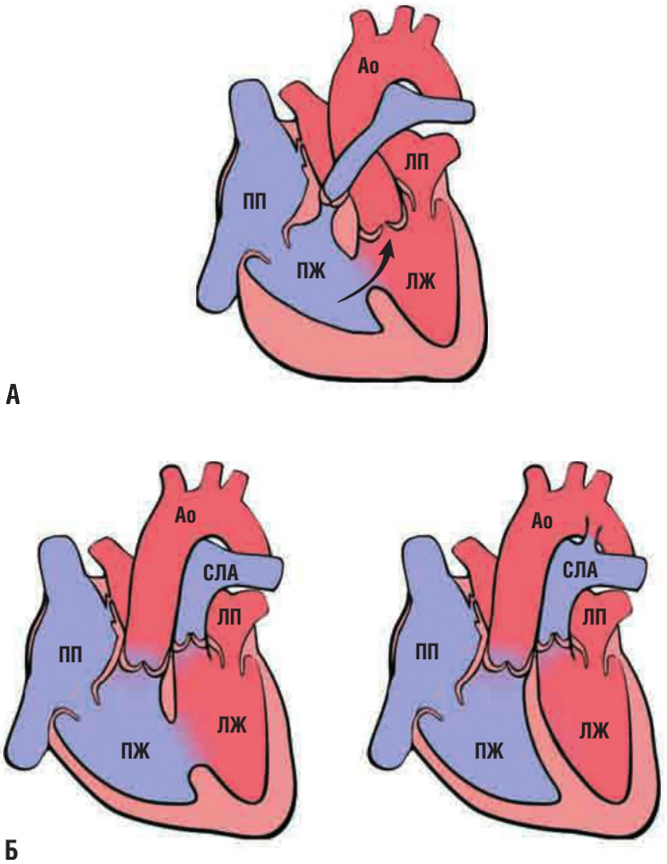


РИС. 12.6 Варианты веноартериального шунтирования. **(А)** Классическая тетрада Фалло. Направление шунтирования через дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) зависит от выраженности подлегочной обструкции: при значительно выраженном стенозе происходит веноартериальное шунтирование (*стрелка*). **(Б)** Транспозиция магистральных артерий с ДМЖП (*слева*) и без ДМЖП (*справа*). Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СЛА — ствол легочной артерии [предоставлено William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN].

Клинические признаки. Согласно опубликованным данным, только некоторые пациенты с тетрадой Фалло доживают до взрослого возраста в отсутствие лечения (10% пациентов были живы в возрасте 20 лет и 3% — в возрасте 40 лет) [49]. Клинические проявления в основном зависят от выраженности подлегочного стеноза, т.к. это определяет направление кровотока. Если подлегочный стеноз умеренный, гемодинамика порока напоминает изолированный ДМЖП и артериовенозное шунтирование может быть без цианоза (так называемая *белая тетрада Фалло*). Соответственно

увеличению тяжести стеноза возрастает и сопротивление оттоку из правого желудочка. Как только давление в правом желудочке уравнивается с давлением в левом желудочке или становится больше, шунтирование становится веноартериальным, вызывая цианоз (*классическая тетрада Фалло*). Чем выраженнее подлегочный стеноз, тем меньше диаметр легочных артерий, тоньше их стенка и больше диаметр аорты. Устье легочной артерии не расширяется пропорционально росту ребенка и увеличению размеров сердца, что усиливает обструкцию. У большинства детей с тетрадой Фалло цианоз наблюдается с рождения. Подлегочный стеноз защищает легочную сосудистую систему от перегрузки давлением, поэтому правожелудочковая недостаточность в результате декомпрессии вследствие шунтирования крови в левый желудочек и аорту возникает редко. В случае классической тетрады Фалло возможно радикальное хирургическое лечение, однако осуществить его сложнее у пациентов с атрезией легочной артерии и дилатацией бронхиальных артерий.

Транспозиция магистральных артерий

Транспозиция магистральных артерий связана с желудочково-артериальной дискордантностью: аорта берет начало из правого желудочка и располагается впереди и справа от легочной артерии, которая выходит из левого желудочка (рис. 12.7; *см.* также рис. 12.6Б). АВ-соединения остаются конкордантными: правый желудочек соединяется с правым предсердием, левое предсердие сбрасывает кровь в левый желудочек. Дефект эмбрионального развития при полной транспозиции магистральных артерий заключается в нарушении трункальной и аортолегочной септации. В результате большой и малый круги кровообращения оказываются разделенными — состояние, несовместимое с жизнью после рождения, если отсутствует шунт, обеспечивающий необходимое смешивание крови.

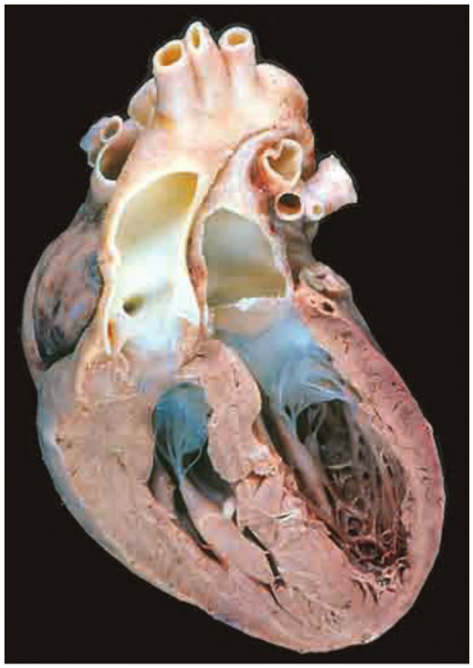


РИС. 12.7 Транспозиция магистральных артерий [предоставлено William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN].

Шансы на выживание детей с транспозицией магистральных артерий зависят от степени смешивания крови, состояния гипоксии ткани и способности правого желудочка поддерживать системное кровообращение. У пациентов с транспозицией магистральных артерий и ДМЖП (≈ 35%) шунтирование крови может быть стабильным. У детей, имеющих только открытое овальное окно или ОАП (≈ 65%), шунтирование нестабильно и всегда существует тенденция к его прекращению, поэтому необходимо немедленное, в течение нескольких дней после рождения, вмешательство для поддержания шунтирования крови (например, баллонная атриосептостомия). Гипертрофия правого желудочка становится резко выраженной, поскольку он должен обеспечивать системное кровообращение. Одновременно с этим истончается (т.е. атрофируется) стенка левого желудочка, т.к. он обеспечивает кровоток при низком легочном сосудистом сопротивлении. Без хирургического вмешательства большинство пациентов умирают в течение нескольких месяцев после рождения. Существенное усовершенствование методов хирургической коррекции за последние десятилетия позволило многим пациентам с транспозицией магистральных артерий доживать до зрелого возраста [41].

Персистирующий общий артериальный ствол

Персистирующий общий артериальный ствол развивается в результате неполного разделения эмбрионального общего артериального ствола на аорту и легочную артерию. В результате образуется как бы одна крупная артерия, в которую поступает кровь из обоих желудочков и дает начало системному, легочному и коронарному кровотокам. Персистирующий общий артериальный ствол сочетается с ДМЖП и смешиванием артериальной и венозной крови, поэтому возникает системный цианоз и усиливается легочный кровоток с риском развития необратимой легочной гипертензии.

Атрезия трикуспидального клапана

В процессе эмбрионального развития вследствие неравного разделения АВ-канала не формируется соединение правого предсердия с правым желудочком. В результате отсутствует правое атриовентрикулярное отверстие (*атрезия трикуспидального клапана*). Митральный клапан больше, чем в норме, и почти всегда наблюдается гипоплазия правого желудочка. Кровообращение до некоторой степени поддерживается благодаря веноартериальному шунтированию за счет межпредсердного сообщения (ДМПП или открытого овального окна) и ДМЖП, обеспечивающих связь между левым желудочком и легочной артерией, выходящей из гипоплазированного правого желудочка. Цианоз присутствует практически с рождения, отмечается высокая летальность в первые недели или месяцы жизни.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен

Тотальный аномальный дренаж легочных вен, при котором нарушено прямое соединение легочных вен с левым предсердием, формируется в эмбриональном периоде, когда общая легочная вена не развивается или становится атретичной. Развитие плода возможно при наличии примитивных системных венозных каналов, по которым кровь из легких поступает в левую безымянную вену или коронарный синус. Всегда присутствует открытое овальное окно или ДМПП, давая возможность крови из легочного сосудистого русла поступать в левое предсердие. Последствия тотального аномального дренажа легочных вен — гипертрофия в результате повышения объема и давления и дилатация правых отделов сердца, а также ствола легочной артерии. Левое предсердие гипоплазировано, однако размеры левого желудочка обычно в норме. Возможен цианоз как результат смешивания высоко- и низкооксигенированной крови в месте аномального легочного венозного соединения и значительного веноартериального шунтирования через ДМПП.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОБСТРУКЦИЕЙ

Врожденное препятствие кровотоку может возникнуть на уровне клапанов сердца или внутри крупного сосуда [42]. Примерами служат стеноз или атрезия аортального клапана либо клапана легочной артерии, а также коарктация аорты. Обструкция может быть внутри камер сердца, как это наблюдается при подлегочном стенозе в случае тетрады Фалло.

Коарктация аорты

Коарктация (сужение, констрикция) аорты — одна из наиболее частых структурных аномалий. У мужчин эта аномалия наблюдается в 2 раза чаще, чем у женщин, за исключением женщин с синдромом Тернера, у которых коарктация аорты встречается достаточно часто (*см.* главу 5). Описаны две классические формы аномалии: (1) «детская» форма с тубулярной гипоплазией дуги аорты проксимально по отношению к ОАП; для этой формы характерно появление симптомов в раннем возрасте; (2) «взрослая» форма, когда стенка аорты формирует складку в виде гребешка, расположенного напротив закрытого артериального протока (артериальной связки, *Ligamentum arteriosum*), дистально по отношению к сосудам, отходящим от дуги аорты (рис. 12.8). Степень сужения просвета аорты варьирует — иногда остается лишь узкий канал, а в других случаях сужение минимальное. Коарктация аорты может быть изолированным дефектом, но в 50% случаев она ассоциируется с двухстворчатым аортальным клапаном, а также может сопровождаться врожденным аортальным стенозом, ДМПП, ДМЖП, митральной регургитацией или гроздевидными аневризмами сосудов виллизиева круга головного мозга.

Клинические проявления коарктации аорты зависят от степени сужения ее просвета и присутствия ОАП.

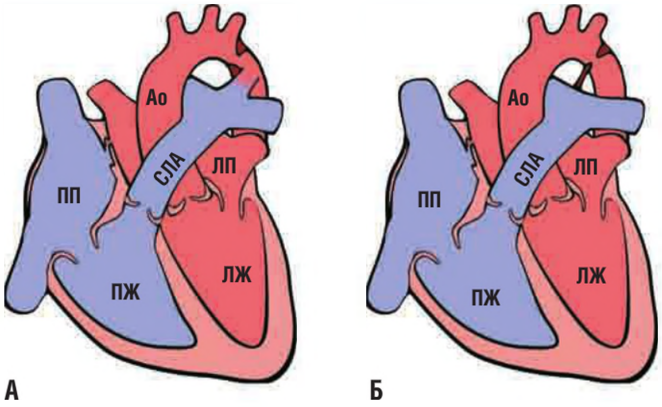


РИС. 12.8 Коарктация аорты с открытым артериальным протоком **(А)** и без него **(Б)**. Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СЛА — ствол легочной артерии [предоставлено William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN].

Коарктация аорты, сопровождаемая ОАП, обычно проявляется в ранний период жизни, причем признаки и симптомы могут появиться сразу после рождения. Многие дети с этой аномалией умирают в неонатальном периоде, если не прибегнуть к оперативному или интервенционному вмешательству. В таких случаях приток не насыщенной кислородом крови через ОАП приводит к цианозу нижней половины тела.

Прогноз при *коарктации аорты без ОАП* варьирует, если это не слишком тяжелая клиническая ситуация. В типичных случаях в верхних конечностях регистрируется повышенное давление, на нижних конечностях пульс ослаблен и регистрируется гипотензия, ассоциированная с проявлениями нарушений периферического кровообращения (перемежающаяся хромота и похолодание конечностей). Отличительной характеристикой коарктации аорты у взрослых служит развитие коллатералей, соединяющих артерии проксимальнее места сужения с артериями дистальнее стеноза посредством расширенных межреберных артерий и внутренних грудных артерий. На рентгенограмме видна узурация («зарубки») на нижнем крае ребер.

При значительном стенозе выслушивается шум во время систолы, при пальпации иногда ощущается дрожание. Наблюдается кардиомегалия вследствие гипертрофии левого желудочка из-за перегрузки давлением. При неосложненной коарктации аорты резекция и создание анастомоза «конец в конец» или замещение пораженного сегмента аорты протезом дают отличные результаты.

Стеноз и атрезия легочной артерии

Этот относительно частый порок развития представляет собой обструкцию различной степени тяжести в области клапана легочной артерии. Поражение может быть изолированным либо частью более сложной аномалии — тетрады Фалло или транспозиции магистральных артерий. Часто развивается гипертрофия правого желудочка, иногда происходит постстенотическое расширение легочной артерии вследствие по-

вреждения сосудистой стенки струей крови. При сопутствующем стенозе ствола легочной артерии (как при тетраде Фалло) высокое давление в желудочке не передается на клапан, ствол легочной артерии не расширяется и фактически может быть гипоплазирован. В случае атрезии клапана легочной артерии сообщение между правым желудочком и легкими отсутствует. В такой ситуации аномалия ассоциируется с гипоплазией правого желудочка и ДМПП, а кровь поступает в легкие через ОАП. Слабый стеноз может быть бессимптомным и практически не влияет на продолжительность жизни, но при наличии симптомов необходима хирургическая коррекция.

Аортальный стеноз и атрезия

Врожденное сужение и обструкция выводного тракта левого желудочка могут произойти на трех уровнях: на уровне клапана, над клапаном и под клапаном. При стенозе аортального клапана его створки гипоплазированы (небольшие) или дисплазированы (утолщенные, узловатые), их количество может варьировать. При тяжелом врожденном аортальном стенозе (или атрезии) обструкция выводного тракта левого желудочка приводит к гипоплазии левого желудочка и восходящего отдела аорты, иногда сопровождаясь плотным, фарфороподобным фиброэластозом эндокарда левого желудочка. Артериальный проток при этом должен быть открыт, чтобы кровь могла поступать в аорту и коронарные артерии. Такое сочетание патологических изменений, называемое *синдромом гипоплазии левых отделов сердца*, почти всегда приводит к смерти ребенка в первую неделю жизни, когда артериальный проток закрывается, если не провести паллиативное вмешательство. Врожденный аортальный стеноз, выраженный в меньшей степени, практически не влияет на продолжительность жизни. Этот порок в изолированном виде встречается в 80% случаев.

Надклапанный аортальный стеноз — наследственная форма дисплазии аорты, при которой выраженное утолщение стенки восходящего отдела аорты сужает ее просвет. В некоторых случаях аномалия является компонентом мультиорганного порока развития, возникающего в результате делеции 7-й хромосомы, включающей ген эластина. К другим признакам синдрома относят гиперкальциемию, когнитивные расстройства и лицевые аномалии (синдром Вильямса–Бойрена) [43]. Возможно, мутации гена эластина нарушают его взаимодействие с гладкомышечными клетками во время морфогенеза артерий.

Подклапанный аортальный стеноз может быть вызван образованием ниже уровня створок клапана утолщенного кольца (*дискретный тип*) или муфты (*туннельный тип*), состоящих из плотной эндокардиальной фиброзной ткани. Подклапанный стеноз ассоциируется с выраженным систолическим шумом, а иногда и дрожанием. Соответственно степени стеноза повышается давление в левом желудочке и развивается его гипертрофия. Врожденный стеноз легкой степени пациенты переносят хорошо. При умеренном стенозе для предупреждения эндокардита назначают профилактическую антибиотикотерапию. Пациент должен избегать интенсивной физической нагрузки, т.к. на фоне гипертрофии левого желудочка может наступить внезапная смерть при физическом напряжении.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца — ведущая причина смерти как мужчин, так и женщин во всем мире (ежегодно умирают ≈ 7 млн человек). ИБС — это общее название группы патофизиологически родственных синдромов, возникающих в результате *ишемии миокарда* (дисбаланса между перфузией и потребностью сердца в оксигенированной крови). Ишемия не только обусловливает дефицит кислорода, но и снижает доступность питательных веществ и удаление метаболитов (*см.* главу 1). Вследствие этого сердце переносит ишемию хуже, чем изолированную гипоксию, например, при тяжелой анемии, врожденном пороке сердца синего типа или длительном заболевании легких.

Более чем в 90% случаев причиной ишемии миокарда служит снижение кровотока из-за обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, поэтому ИБС часто называют *болезнью коронарных артерий* или *коронарной болезнью сердца*. В большинстве случаев до появления симптомов проходит длительный период (порой десятки лет) скрытых, медленно прогрессирующих коронарных поражений. Таким образом, синдромы ИБС являются поздними проявлениями коронарного атеросклероза, который может быть даже у детей или подростков (*см.* главу 11).

ИБС проявляется в виде одного или нескольких клинических синдромов:

- *инфаркта миокарда* (это наиболее тяжелая форма ИБС, поскольку ишемия приводит к гибели миокарда);
- *стенокардии* (степень ишемии недостаточна, чтобы вызвать некроз миокарда, но может быть его предвестником);
- *хронической ИБС с развитием сердечной недостаточности*;
- *внезапной сердечной смерти*.

Кроме коронарного атеросклероза ишемию миокарда могут вызвать эмболия коронарных сосудов, тромбоз мелких кровеносных сосудов миокарда и сниженное артериальное давление (например, шок). В условиях обструкции коронарных артерий ишемию могут усугубить повышение потребности сердца в энергии (например, при гипертрофии миокарда или учащении сердцебиения — *тахикардии*), снижение доставки крови или кислорода вследствие шока и гипоксемия. Некоторые факторы оказывают неблагоприятные эффекты. Так, тахикардия повышает потребность в кислороде из-за увеличения ЧСС и вместе с тем уменьшает доставку кислорода в результате относительного укорочения времени диастолы, когда происходит перфузия сердца.

Эпидемиология. ИБС в ее различных формах является ведущей причиной смерти среди мужчин и

женщин в США и других индустриально развитых странах. Ежегодно от ИБС умирают ≈ 500 тыс. американцев. Какой бы высокой ни казалась эта цифра, она ниже показателя смертности, существовавшей 20–30 лет назад. С момента достижения пика в 1963 г. общая частота смерти от ИБС в США снизилась на ≈ 50%. Это снижение обусловили главным образом следующие факторы: (1) *профилактика*, направленная на ограничение влияния таких важных факторов риска, как курение, повышенный уровень холестерина в крови и гипертензия; (2) *успехи диагностики и терапии*, позволившие предпринимать более раннее, эффективное и надежное лечение. К ним относятся применение новых медикаментов, создание отделений для лечения коронарных расстройств, тромболизис при инфаркте миокарда, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, внутрисосудистые стенты, коронарное шунтирование и усовершенствованные методы лечения сердечной недостаточности и аритмий. Дополнительное снижение риска возможно за счет поддержания нормального уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, контроля массы тела и профилактического применения ацетилсалициловой кислоты мужчинами среднего возраста. Тем не менее эта обнадеживающая тенденция в XXI веке будет претерпевать изменения, учитывая ожидаемое удвоение численности населения старше 65 лет к 2050 г. и увеличение продолжительности жизни лиц, родившихся в период резкого роста рождаемости; «эпидемию ожирения» и другие факторы. Следует отметить, что генетическая детерминация коронарного атеросклероза и ИБС может быть не идентичной, т.к. инфаркт миокарда происходит лишь у небольшого количества больных ИБС. Например, риск инфаркта миокарда, но не коронарного атеросклероза ассоциируется с генетическими вариантами, модифицирующими метаболизм лейкотриена B_4 [44].

Патогенез. Доминирующая причина синдромов ИБС — недостаточная перфузия миокарда вследствие хронического и прогрессирующего сужения эпикардиальных коронарных артерий при атеросклерозе и выраженных в различной степени быстрых изменений атеросклеротических бляшек, а также тромбоза и спазма сосудов (*см.* далее).

Хронический атеросклероз. Более 90% пациентов с ИБС имеют атеросклероз эпикардиальных коронарных артерий (одной или нескольких). Клинические проявления коронарного атеросклероза в целом обусловлены прогрессирующим сужением просвета артерий, приводящим к стенозу (фиксированная обструкция) или острому разрыву бляшек с тромбозом — и то и другое нарушает кровоток. Симптомы ишемии (чаще это боль в груди — *стенокардия*), инициируемые физическим напряжением, обусловлены фиксированной обструкцией, закрывающей просвет сосуда на 70% или более. В случае обструкции такой степени компенсаторного расширения коронарных артерий уже недостаточно, чтобы удовлетворить даже умеренные потребности миокарда. Закрытие просвета на 90% может привести к неадекватному кровоснабжению миокарда даже в состоянии покоя. Прогрессирующая ишемия миокарда, индуцированная медленно развивающейся окклюзией, со временем способна стимулировать образование коллатеральных сосудов, которые защищают миокард от ишемии и инфаркта и смягчают эффекты выраженного стеноза [45].

Атеросклероз часто поражает две или все три основные коронарные артерии: переднюю нисходящую, огибающую и правую коронарную. Клинически значимые стенозирующие бляшки могут локализоваться в любом месте этих артерий, однако преимущественно располагаются в пределах первых нескольких сантиметров передней нисходящей и огибающей артерий и по всей длине правой коронарной артерии. Иногда вовлеченными оказываются вторичные эпикардиальные ветви основных артерий (например, диагональные ветви передней нисходящей артерии, ветви тупого края огибающей артерии или задняя нисходящая ветвь правой коронарной артерии), однако атеросклероз интрамиокардиальных ветвей встречается редко.

Острое изменение бляшки. Индивидуальный риск клинически значимой ИБС частично зависит от количества атеросклеротических бляшек, их распределения и структуры, а также от степени обструкции. Различия в клинических проявлениях ИБС невозможно объяснить только морфологическими особенностями заболевания. Это особенно верно в отношении острых коронарных синдромов, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда и внезапной смерти. Острые коронарные синдромы обычно инициируются непредсказуемым и резким переходом атеросклеротической бляшки из стабильного состояния в нестабильное и потенциально опасное для жизни (нестабильные бляшки склонны к разрыву, поверхностной эрозии, изъязвлениям, растрескиваниям и глубокой геморрагии) (*см.* главу 11). В большинстве случаев изменение бляшки приводит к образованию на ней тромба, частично или полностью окклюзирующего пораженную артерию [46, 47]. Эти быстро протекающие процессы часто ассоциируются с воспалением внутри бляшки (*см.* главу 11). Для упрощения изложения спектр острых изменений в атеросклеротических бляшках мы будем называть разрывом или изменением бляшки (рис. 12.9).

Последствия ишемии миокарда. При каждом синдроме критическим последствием является ишемия миокарда дистальнее уровня стеноза пораженного сосуда. *Стабильная стенокардия* возникает в результате повышения потребности миокарда в кислороде, которое превосходит способность стенозированных коронарных артерий увеличить доставку кислорода. Эта форма обычно не ассоциирована с изменением бляшки. *Нестабильную стенокардию* вызывает изменение бляшки, осложненное частично окклюзивным тромбозом и вазоконстрикцией, что приводит к тяжелому, но кратковременному снижению коронарного кровотока. В некоторых случаях наблюдаются микроинфаркты дистальнее измененной бляшки вследствие тромбоэмболии. Острое изменение бляшки индуцирует полную тромботическую окклюзию и последующую гибель миокарда. И наконец, *внезапная сердечная смерть* часто связана с таким атеросклеротическим поражением,

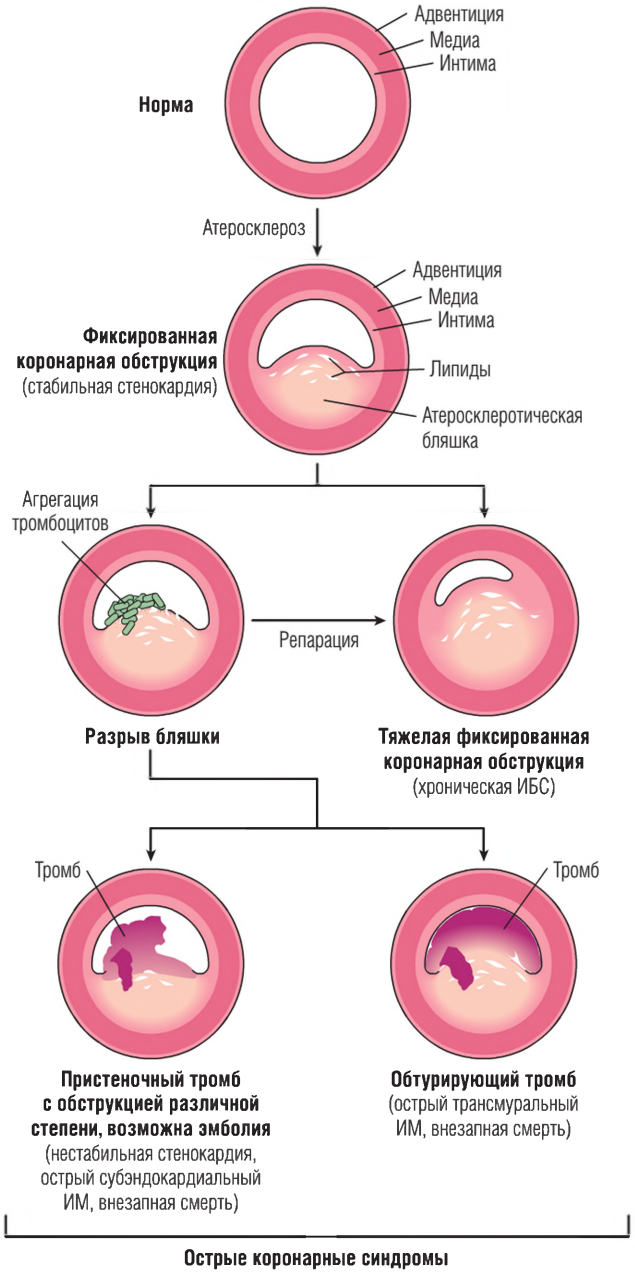


РИС. 12.9 Прогрессирование поражений коронарных артерий и их связь с острыми коронарными синдромами. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда [Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63].

когда измененная бляшка служит причиной регионарной ишемии миокарда, индуцирующей фатальную желудочковую аритмию. Далее детально описан каждый из этих синдромов с анализом важных последствий для миокарда.

СТЕНОКАРДИЯ

Стенокардия характеризуется пароксизмальными и обычно повторяющимися приступами неприятных ощущений за грудиной или в области сердца (которые описывают по-разному: чувство стягивания, сдавливания, удушья или кинжальной боли в груди), вызываемых преходящей (от 15 сек до 15 мин) ишемией миокарда, еще недостаточной для индукции некроза кардиомиоцитов. Выделяют три перекрывающие друг друга формы стенокардии: (1) *стабильная стенокардия* (типичная); (2) *вариантная стенокардия* (стенокардия Принцметала); (3) *нестабильная стенокардия* (стенокардия «крещендо»). Они обусловлены различным сочетанием повышенной потребности миокарда в кислороде, сниженной перфузии миокарда и патологии коронарных артерий. Кроме того, ишемию пациент может ощущать не всегда (*«немая» ишемия*) [48].

Стабильная стенокардия — наиболее распространенная форма заболевания. Ее причиной служит нарушение вследствие хронического коронарного атеросклероза баланса между коронарной перфузией и потребностью миокарда в кислороде, что происходит, как правило, в результате физической активности, эмоционального возбуждения или другой причины повышенной нагрузки на сердце. Стабильная стенокардия обычно затихает при переходе в состояние покоя (когда снижается потребность миокарда в кислороде) или вследствие приема нитроглицерина — сильного вазодилататора, повышающего перфузию миокарда.

Вариантная стенокардия — нечасто встречающаяся форма эпизодической ишемии миокарда, вызываемой спазмом коронарных артерий. Хотя при этой форме стенокардии атеросклероз у пациентов может достигать значительной степени, приступы стенокардии не связаны с физической активностью, ЧСС или кровяным давлением. Как правило, наблюдается быстрая реакция организма на вазодилататоры, например нитроглицерин, и блокаторы кальциевых каналов.

Нестабильная стенокардия характеризуется повышением частоты появления боли, нередко длительной, вызываемой со временем все меньшей физической нагрузкой и появляющейся даже в покое. У большинства пациентов нестабильная стенокардия обусловлена изменением атеросклеротической бляшки с присоединяющимся частичным (пристеночным) тромбозом, а возможно, эмболией и/или сосудистым спазмом. Нестабильная стенокардия служит сигналом, предупреждающим о надвигающемся остром инфаркте миокарда, поэтому ее также называют *предынфарктной стенокардией*.

ИНФАРКТ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой гибель участка миокарда в результате длительной тяжелой ишемии. До настоящего времени это наиболее значимая форма ИБС. Около 1,5 млн человек в США ежегодно переносят ИМ.

Заболеваемость и факторы риска. ИМ может произойти практически в любом возрасте, однако частота его возникновения увеличивается с годами, особенно в случае генетической предрасположенности к атеросклерозу. Около 10% ИМ возникает у лиц моложе 40 лет и 45% — у лиц моложе 65 лет. Частота ИМ у лиц с белым и темным цветом кожи одинакова. На протяжении всей жизни риск ИМ у мужчин значительно выше, чем у женщин [49]. Женщины защищены от ИМ

и других болезней сердца в репродуктивном периоде, за исключением случаев, когда есть условия, предрасполагающие к атерогенезу. Однако снижение уровня эстрогенов после менопаузы ассоциируется с быстрым увеличением заболеваемости ИБС, и ИБС становится наиболее распространенной причиной смерти женщин пожилого и старческого возраста. Тем не менее в настоящее время не считают, что заместительная гормональная терапия в постменопаузе защищает от атеросклероза и ИБС в достаточной степени (*см.* главу 11) [50].

Патогенез. Рассмотрим механизмы развития и последствия ишемии миокарда.

Окклюзия коронарных артерий. В типичных случаях ИМ наиболее вероятна следующая последовательность событий (подробнее *см.* главу 11):

1. Первичным процессом является внезапное изменение атеросклеротической бляшки — геморрагия, эрозия, изъязвление, разрыв или растрескивание.
2. Когда обнажаются субэндотелиальный коллаген и некротическое содержимое бляшки, тромбоциты на этом участке адгезируют и активируются, высвобождая содержимое своих гранул, затем происходит агрегация с образованием микротромбов.
3. Медиаторы, высвобождаемые тромбоцитами, стимулируют спазм сосудов.
4. Тканевой фактор активирует процесс коагуляции, дополнительно увеличивая размер тромба.
5. Часто тромб, увеличиваясь в размерах, полностью закрывает просвет сосуда в течение нескольких минут.

Предложенная последовательность процессов основана на: (1) данных аутопсии пациентов, умерших от острого ИМ; (2) данных ангиографии, указывающих на высокую частоту тромботической окклюзии вскоре после ИМ; (3) выраженном положительном эффекте коронарной реваскуляризации (например, с помощью тромболизиса, ангиопластики, применения стентов или хирургического вмешательства) после ИМ; (4) обнаружении при ангиографии остаточных изменений атеросклеротических бляшек после тромболизиса. Коронарная ангиография, выполненная в течение 4 час от начала ИМ, выявляет тромб в коронарной артерии в ≈ 90% случаев, а через 12–24 час от начала ИМ — только в 60% случаев, что свидетельствует о некоторой степени разрешения окклюзии благодаря фибринолизу и/или ослаблению спазма.

В ≈ 10% случаев трансмуральный ИМ происходит в отсутствие типичной патологии коронарных сосудов. В таких ситуациях ответственными за снижение коронарного кровотока могут быть другие механизмы:

- *спазм сосудов.* Может быть вызван различными причинами, например злоупотреблением кокаином, и может ассоциироваться с агрегацией тромбоцитов;
- *эмболия.* Эмболы попадают в коронарные артерии из левого предсердия при фибрилляции предсердий, пристеночном тромбозе в левых отделах сердца, вегетациях при инфекционном эндокардите, наличии внутри сердца протезного материала либо из правых отделов сердца или периферических вен (*парадоксальные эмболы*), проникая через открытое овальное окно;
- *ишемия в отсутствие коронарного атеросклероза и тромбоза.* Вероятно, к ишемии приводят такие нарушения во внутристеночных коронарных сосудах, как васкулит, гематологические заболевания (например, серповидно-клеточная анемия, амилоидоз) и расслоение стенки сосуда, а также снижение артериального давления (шок) или неправильная «защита» миокарда во время операции на сердце.

Реакция миокарда. Обструкция коронарной артерии снижает доставку крови в определенную область миокарда (рис. 12.10), вызывая ишемию, дисфункцию миокарда и возможную гибель кардиомиоцитов. Анатомическая область, снабжаемая кровью из этой артерии, является зоной риска. Исход зависит главным образом от тяжести поражения и продолжительности ограничения кровотока (рис. 12.11).

Ранним биохимическим последствием ишемии миокарда является прекращение аэробного метаболизма в течение нескольких секунд после начала ишемии, приводящее к недостаточному образованию высокоэнергетических фосфатов (креатинфосфата и аденозинтрифосфата) и накоплению потенциально вредных метаболитов (в частности, лактата) (*см.* рис. 12.11А).

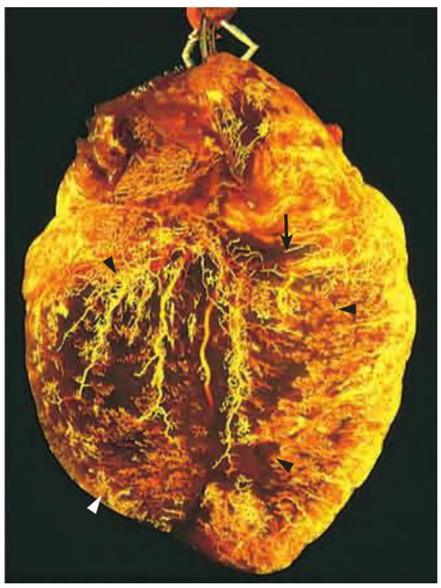


РИС. 12.10 На препарате сердца (вид сзади) показаны окклюзия в дистальном сегменте правой коронарной артерии (*стрелка*) и обширная зона гипоперфузии миокарда, охватывающая задние отделы левого и правого желудочков (*острия стрелок*) при почти полном отсутствии наполнения мелких артерий. Смерть пациента наступила вследствие острого инфаркта миокарда. Препарат фиксирован глутаральдегидом и просветлен метилсалицилатом, затем проведена интракоронарная инъекция силиконового полимера (желтый цвет) [предоставлено Lewis L. Lainey; Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 60].

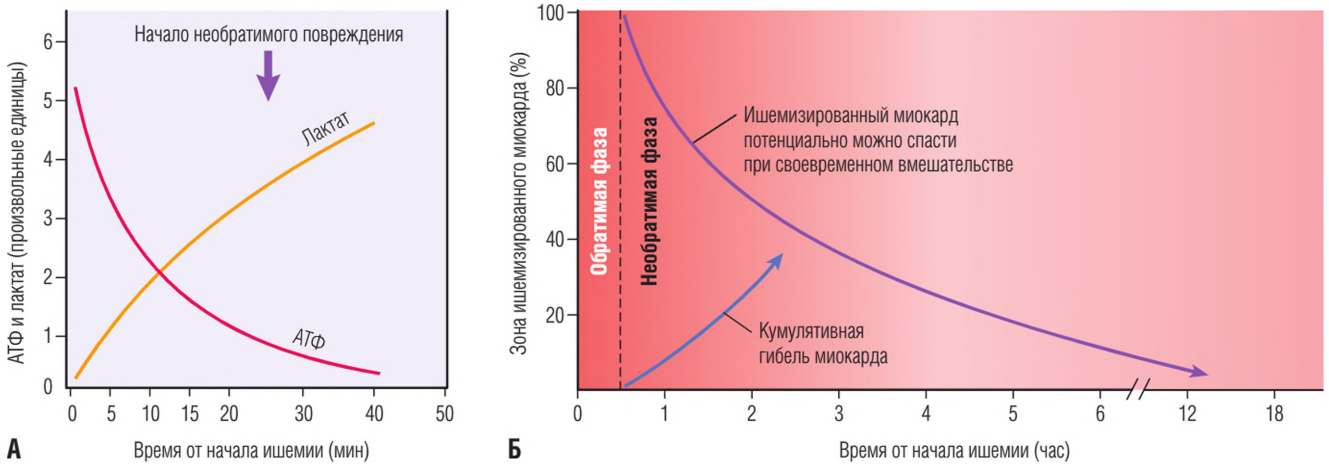


РИС. 12.11 Временна́я последовательность ранних биохимических изменений и развития некроза после начала тяжелой ишемии миокарда. **(А)** Ранние изменения состоят в утрате аденозинтрифосфата (АТФ) и накоплении лактата. **(Б)** В течение ≈ 30 мин после начала даже тяжелой ишемии повреждение миокарда потенциально обратимо. Затем происходит прогрессирующая утрата жизнеспособности, которая завершается через 6–12 час. Благоприятный эффект реперфузии максимален, если ее удается выполнить достаточно рано, и эффект снижается, если реперфузию выполняют позднее [Antman E: Acute myocardial infarction. In Braunwald E et al. (eds): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1114–1231].

В результате исключительной зависимости функции миокарда от кислорода тяжелая ишемия индуцирует утрату сократимости уже в течение 1 мин. Прекращение функции способно вызвать острую сердечную недостаточность задолго до гибели клеток миокарда. Как подробно изложено в главе 1, ультраструктурные изменения (включая расслабление миофибрилл, истощение запасов гликогена, набухание клеток и митохондрий) также происходят в течение нескольких минут от начала ишемии. Тем не менее эти ранние изменения потенциально обратимы. Как показали экспериментальные и клинические исследования, лишь тяжелая ишемия длительностью 20–30 мин или более приводит к необратимому повреждению (некрозу) кардиомиоцитов. Ультраструктурные изменения при необратимом повреждении кардиомиоцитов (в первую очередь структурные дефекты сарколеммы) наблюдаются лишь после длительной, тяжелой ишемии миокарда (это происходит при снижении кровоснабжения до 10% нормы или ниже).

Ключевым признаком ранней фазы некроза кардиомиоцитов служит нарушение целостности сарколеммы, что позволяет внутриклеточным макромолекулам высвобождаться из клеток в интерстициальную ткань сердца и в конечном итоге — в микрососудистое русло и лимфатические сосуды области инфаркта. Тесты, позволяющие определить уровень белков миокарда в крови, имеют большое значение для диагностики и лечения ИМ (*см.* далее). При увеличении длительности тяжелой ишемии нарушается микроциркуляция. Прогрессирование этих процессов во времени представлено в табл. 12.4.

В большинстве случаев острого ИМ необратимое повреждение сердца происходит после определенного периода времени, как правило через 2–4 час (*см.* рис. 12.11Б). Это дает возможность провести раннее вмешательство на коронарных сосудах для восстановления перфузии и спасти как можно больше миокарда, находящегося в зоне повышенного риска.

ТАБЛИЦА 12.4 Приблизительное время начала основных патологических процессов в кардиомиоцитах при ишемии

Процесс	Время
Падение уровня АТФ	Секунды
Потеря способности к сокращению	< 2 мин
Снижение уровня АТФ до 50% нормы до 10% нормы	 10 мин 40 мин
Необратимое повреждение клеток	20–40 мин
Микрососудистое поражение	> 1 час

АТФ — аденозинтрифосфат.

Прогрессирование ишемического некроза в миокарде в общем виде представлено на рис. 12.12. Ишемия наиболее выражена в зоне субэндокарда, т.е. необратимое поражение ишемизированных кардиомиоцитов происходит в первую очередь в субэндокардиальной зоне. При более обширной ишемии «фронт» гибели клеток распространяется, захватывая все большую площадь. На локализацию, размеры и морфологические признаки острого ИМ влияют следующие факторы:

- локализация, тяжесть и скорость развития коронарной обструкции вследствие атеросклероза и тромбоза;
- размер сосудистого ложа, перфузируемого сосудами, подвергшимися обструкции;
- продолжительность окклюзии;

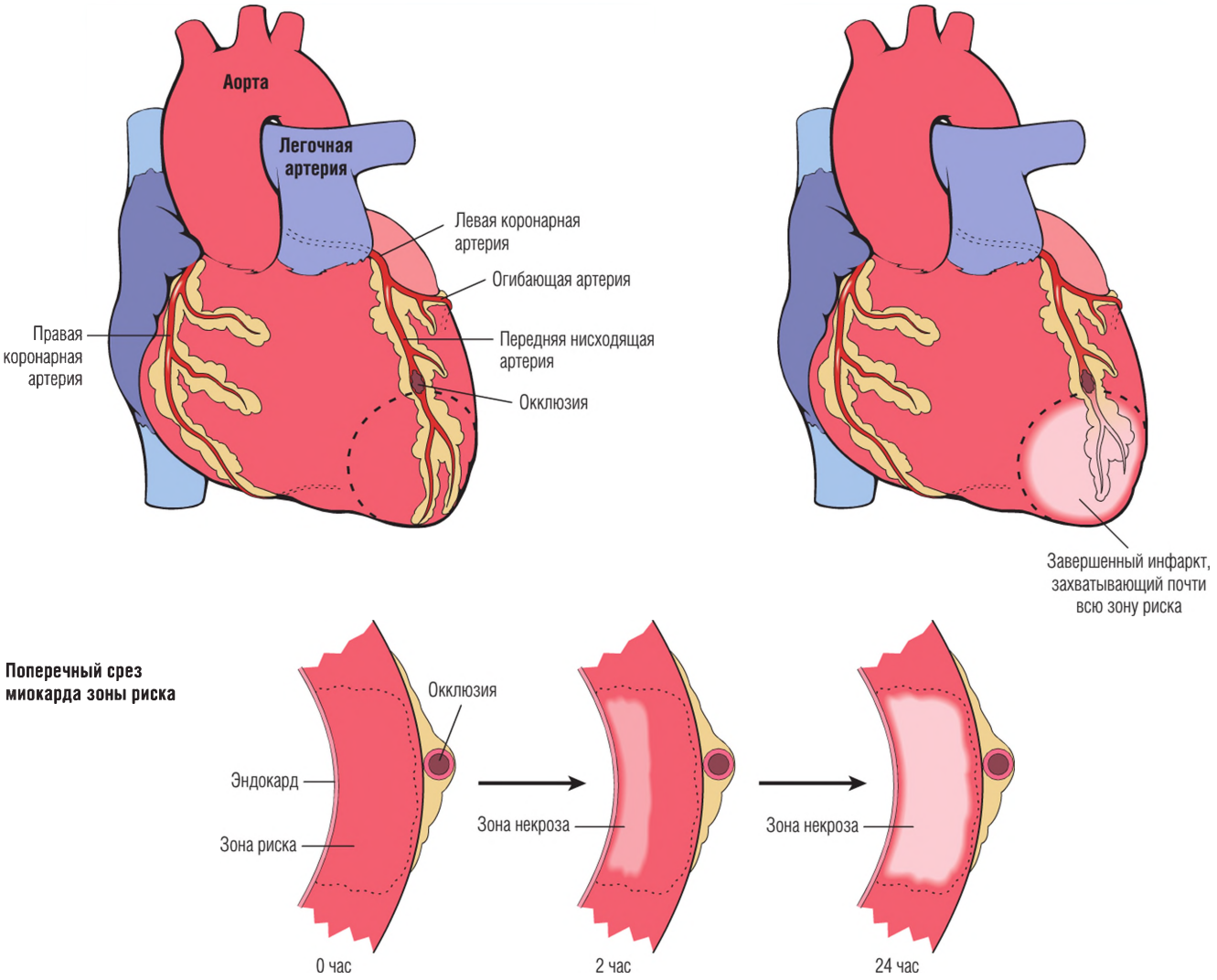


РИС. 12.12 Развитие инфаркта миокарда после острой окклюзии коронарной артерии. Некроз начинается в небольшой области миокарда под эндокардом, в центре ишемизированной зоны. Область, перфузируемая обтурированной артерией, является зоной риска поражения миокарда (область внутри *пунктирной линии*). Обратите внимание, что очень узкая область миокарда, находящаяся непосредственно под эндокардом, не подвергается некрозу, т.к. в нее поступает кислород из крови путем диффузии непосредственно из полости желудочка.

- метаболические потребности миокарда и его потребность в кислороде в зоне повышенного риска;
- степень развития коллатеральных кровеносных сосудов;
- наличие, локализация и тяжесть коронарного спазма;
- другие факторы, например ЧСС, сердечный ритм и степень оксигенации крови.

Необратимое повреждение миокарда обычно завершается в течение 6 час от начала тяжелой ишемии миокарда. В тех случаях, когда система коллатеральных коронарных артерий развита в достаточной степени под влиянием хронической ишемии, этот срок удлиняется и может превысить 12 час.

Определение области миокарда, которую перфузируют основные коронарные артерии, помогает установить корреляцию между уровнем сосудистой обструкции и зоной ИМ. Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии кровоснабжает бóльшую часть верхушки сердца (дистальный отдел желудочков), переднюю стенку левого желудочка и передние две трети межжелудочковой перегородки. Коронарную артерию (правую коронарную или огибающую), перфузирующую заднюю треть межжелудочковой перегородки, называют *доминантной* (несмотря на то что передняя нисходящая и огибающая артерии вместе перфузируют бóльшую часть миокарда левого желудочка). При доминантной правой коронарной артерии, что встречается у ≈ 80% индивидов, огибающая артерия перфузирует только латеральную стенку левого желудочка, а правая коронарная артерия снабжает всю свободную стенку правого желудочка, заднебазальную стенку левого желудочка и заднюю треть межжелудочковой перегородки. Таким образом, повреждение левого желудочка может вызвать окклюзия как правой, так и левой коронарной артерии. Правая и левая коронарные артерии функционируют как концевые артерии, хотя анатомически в большей части сердца

присутствуют многочисленные межкоронарные анастомозы (сосудистые соединения, обеспечивающие коллатеральное кровообращение). В здоровом сердце через коллатерали проходит небольшое количество крови, однако, когда артерия резко сужена, кровь из системы с высоким давлением в систему с низким давлением проходит через коллатерали и вызывает их расширение. Таким образом, расширение и развитие коллатералей под влиянием ишемии могут играть важную роль в кровоснабжении областей миокарда, которые без этого могут быть лишены необходимой перфузии.

Трансмуральный инфаркт и субэндокардиальный инфаркт. Область ИМ коррелирует с локализацией и причиной сниженной перфузии (рис. 12.13). Большинство ИМ — это трансмуральные инфаркты, при которых ишемический некроз пронизывает всю или почти всю толщину стенки желудочка в зоне, которую кровоснабжает пораженная коронарная артерия. Эта форма инфаркта обычно ассоциируется с сочетанием хронического коронарного атеросклероза, острого изменения бляшки и присоединившегося тромбоза (*см.* ранее). В отличие от этого субэндокардиальный (нетрансмуральный) инфаркт представляет собой область ишемического некроза, ограниченного 30–50% толщины стенки желудочка. Поскольку субэндокардиальная зона в нормальных условиях является наименее перфузируемой областью миокарда, она более ранима при любом снижении коронарного кровотока. Субэндокардиальный инфаркт может произойти в результате разрушения бляшки, за которым следует коронарный тромбоз, причем тромб лизируется до того, как некроз миокарда захватит всю толщину стенки. В этом случае инфаркт ограничивается частью зоны кровоснабжения коронарной артерии, пострадавшей вследствие изменения бляшки. Субэндокардиальный инфаркт также может быть результатом длительного, сильного снижения артериального давления, как это бывает при шоке, присоединившемся к хроническому коронарному стенозу, в иных случаях не слишком опасному. При субэндокардиальном инфаркте вследствие артериальной гипотензии повреждение миокарда обычно носит циркулярный характер, а не ограничивается зоной кровоснабжения только одной крупной коронарной артерии. На основании характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), происходящих при ишемии/некрозе миокарда различной степени, трансмуральный инфаркт часто называют *инфарктом с подъемом сегмента ST*, а субэндокардиальный инфаркт — *инфарктом без подъема сегмента ST*.

Морфология. Развитие морфологических изменений во времени при остром ИМ и последующей организации поражения представлено в табл. 12.5.

Почти все трансмуральные инфаркты захватывают по меньшей мере часть левого желудочка (в т.ч. свободную стенку и межжелудочковую перегородку) и почти всю зону кровоснабжения окклюзированной артерии, оставляя лишь узкий ободок (≈ 0,1 мм) сохранного субэндокардиального миокарда, жизнеспособность которого поддерживается диффузией кислорода и питательных веществ из желудочка.

15–30% ИМ, вызванных обструкцией правой коронарной артерии, распространяются от задней части свободной стенки левого желудочка до смежной стенки

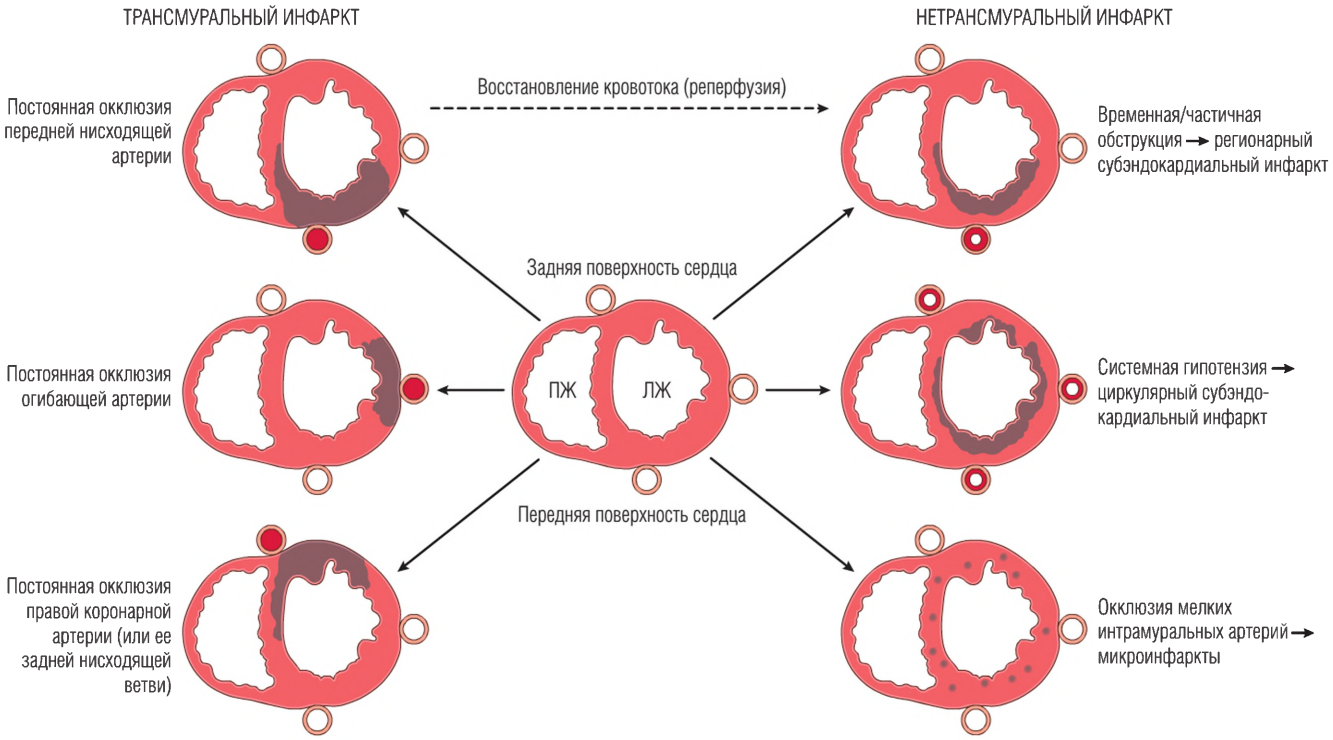


РИС. 12.13 Локализация ишемического некроза миокарда коррелирует с локализацией и причиной сниженной перфузии. Острый трансмуральный инфаркт развивается в результате окклюзии основных коронарных артерий. ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек.

ТАБЛИЦА 12.5 Развитие морфологических изменений при инфаркте миокарда

Время	Макроскопическая картина	Световая микроскопия	Электронная микроскопия
Обратимое повреждение			
0–0,5 час	Изменения отсутствуют	Изменения отсутствуют	Релаксация миофибрилл, утрата гликогена, набухание митохондрий
Необратимое повреждение			
0,5–4 час	Изменения отсутствуют	Обычно изменения отсутствуют, извитость волокон различной степени по краю инфаркта	Разрыв сарколеммы, аморфные уплотнения митохондрий
4–12 час	Неоднородность цвета миокарда на срезе (иногда)	Ранний коагуляционный некроз, отек, геморрагия	
12–24 час	Неоднородность цвета миокарда на срезе	Текущий коагуляционный некроз, пикноз ядер, гиперэозинофилия кардиомиоцитов, полосы пересокращения по краям инфаркта, ранняя нейтрофильная инфильтрация	
1–3 сут	Неоднородность цвета миокарда на срезе, центр инфаркта желто-коричневого цвета	Коагуляционный некроз с утратой ядер и поперечной исчерченности, активная интерстициальная нейтрофильная инфильтрация	
3–7 сут	Гиперемия по краю инфаркта, размягчение центра инфаркта желто-коричневого цвета	Начало распада погибших миофибрилл, мертвые нейтрофилы, ранний фагоцитоз погибших клеток макрофагами на краю инфаркта	
7–10 сут	Максимальное размягчение центра инфаркта желто-коричневого цвета с красно-коричневыми западающими краями инфаркта	Интенсивный фагоцитоз мертвых клеток, раннее образование сосудисто-волокнистой грануляционной ткани по краям	
10–14 сут	Красно-серые западающие края инфаркта	Хорошо развитая грануляционная ткань с новыми кровеносными сосудами и отложением коллагена	
2–8 нед	Серо-белый рубец, усиливающийся от краев инфаркта к центру	Повышенное отложение коллагена с уменьшенным содержанием клеток	
> 2 мес	Завершение рубцевания	Плотный коллагеновый рубец	

правого желудочка. Изолированный инфаркт правого желудочка возникает редко (в 1–3% случаев), как и инфаркт предсердий.

Частота поражения каждой из трех основных артерий и соответствующие области повреждения миокарда, приводящего к инфаркту (при типичной правосторонней доминантной циркуляции) (*см.* рис. 12.13):

- *передняя нисходящая артерия* (40–50%): инфаркт захватывает переднюю стенку левого желудочка поблизости от верхушки, переднюю часть межжелудочковой перегородки, верхушку по окружности;
- *правая коронарная артерия* (30–40%): инфаркт локализуется в нижней/задней стенке левого желудочка, задней части межжелудочковой перегородки, в некоторых случаях в нижней/задней свободной стенке правого желудочка;
- *огибающая артерия* (15–20%): инфаркт поражает латеральную стенку левого желудочка, за исключением области у верхушки.

Встречаются и другие локализации коронарных поражений, вызывающих инфаркт, например поражение левой основной коронарной артерии, вторичных ветвей передней нисходящей артерии или маргинальных ветвей левой огибающей артерии.

Макро- и микроскопическая картина ИМ зависит от продолжительности жизни пациента после события. Области повреждения подвергаются последовательным прогрессирующим морфологическим изменениям, которые начинаются с типичного ишемического коагуляционного некроза (преобладающий механизм клеточной смерти при ИМ, хотя возможен также апоптоз) и переходят в воспаление и репарацию, протекающие очень сходно с ответом тканей на повреждение в других участках организма.

Диагностика острого ИМ на ранней стадии (как прижизненная, так и посмертная) может быть затруднена, особенно если смерть наступила в первые несколько часов после появления симптомов. При макроскопическом исследовании изменения обнаруживают в случае смерти пациента через 12 час после начала ИМ, но если пациент умер через 2–3 час, то возможно определить область некроза, погрузив срез миокарда в раствор хлорида трифенилтетразолия. Такое гистохимическое окрашивание придает красно-коричневый цвет интактному, не пораженному миокарду, где сохраняется активность дегидрогеназ (в частности, лактатдегидрогеназы). Поскольку дегидрогеназы высвобождаются из мертвых клеток через поврежденные мембраны, область инфаркта остается неокрашенной, бледной зоной (рис. 12.14). Через 12–24 час ИМ можно идентифицировать макроскопически на поперечных срезах как область синевато-коричневого цвета из-за застоя крови. После 24 час миокард в области инфаркта становится дряблым, желтовато-коричневого цвета, а зона ИМ приобретает более четкие границы. Через 10–14 сут зону ИМ окаймляет зона гиперемии из высоковаскуляризованной грануляционной ткани. На протяжении последующих недель у выжившего пациента в пораженной области формируется рубец.

Последовательность развития гистологических изменений вполне предсказуема (рис. 12.15). Типичные изменения, свойственные коагуляционному некрозу,

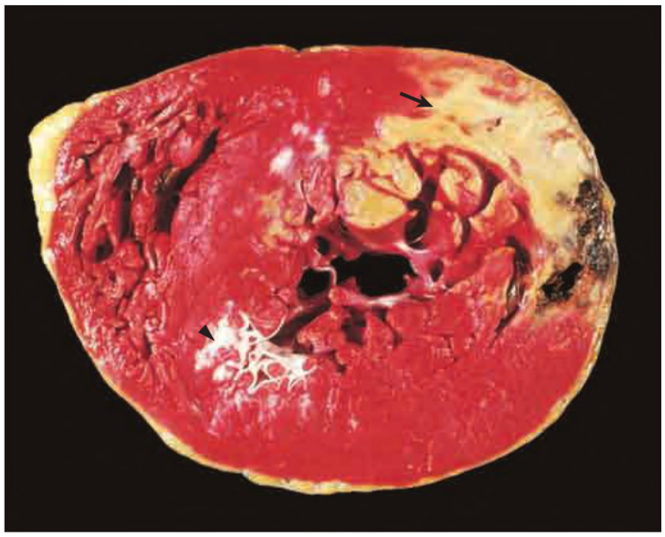


РИС. 12.14 Острый инфаркт миокарда, в основном в заднебоковой стенке левого желудочка, выявленный гистохимически по отсутствию окрашивания области некроза (*стрелка*) хлоридом трифенилтетразолия из-за высвобождения дегидрогеназ после гибели клеток. Обратите внимание на геморрагию из-за разрыва сердца и рубец на месте старого инфаркта (*острие стрелки*). Ориентация препарата: задняя стенка сердца вверху.

можно увидеть при микроскопическом исследовании в первые 6–12 час после ИМ. На периферии зоны инфаркта могут присутствовать так называемые *волны извитости*. Такие изменения, вероятно, обусловлены интенсивным воздействием сокращающихся жизнеспособных кардиомиоцитов на прилегающие к ним погибшие кардиомиоциты, которые растягиваются с образованием извитости. По краям инфаркта можно обнаружить сублетальные ишемические изменения — *вакуольную дегенерацию*, или *миоцитолиз*, — в виде крупных внутриклеточных вакуолей, содержащих, вероятно, воду. Некротические клетки вызывают острое воспаление, достигающее максимума за 1–3 сут. После этого макрофаги удаляют некротические кардиомиоциты (этот процесс наиболее выражен на 3–7-е сутки), и область повреждения постепенно замещается высоковаскуляризованной грануляционной тканью (наиболее интенсивный процесс идет в течение 1–2 нед). По мере заживления грануляционная ткань замещается фиброзной. В большинстве случаев рубцевание завершается к концу 6-й недели, однако эффективность репарации зависит от размеров поражения.

В процессе заживления участвуют воспалительные клетки, мигрирующие в область повреждения через интактные кровеносные сосуды, которые часто сохраняются только по краям инфаркта. Именно поэтому ре-

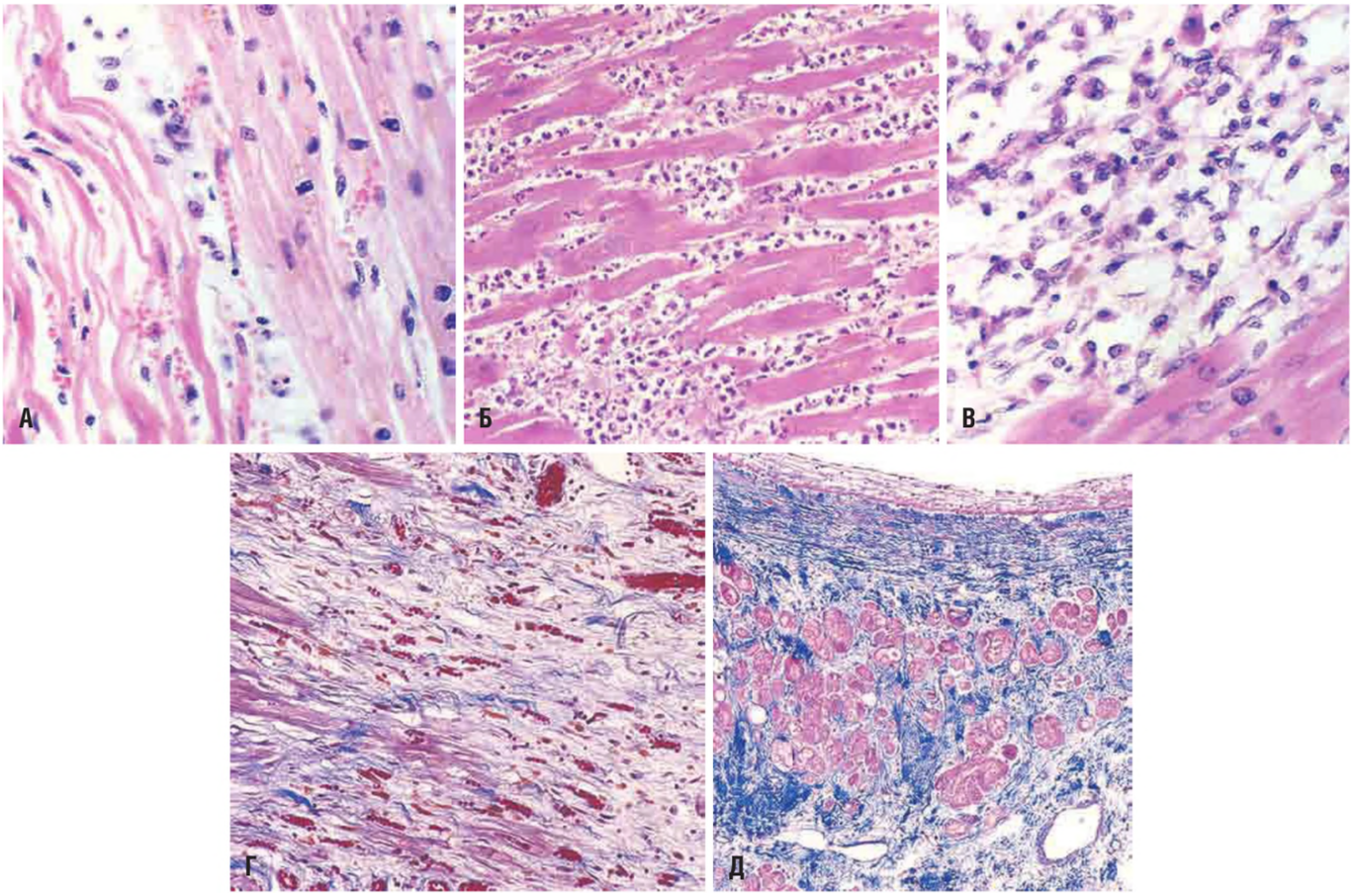


РИС. 12.15 Микроскопическая картина инфаркта миокарда и стадии его репарации. **(А)** Через сутки после инфаркта. Видны коагуляционный некроз и извитые кардиомиоциты (удлиненные и узкие по сравнению с расположенными справа сохранными кардиомиоцитами). Расширенные пространства между погибшими клетками содержат отечную жидкость и нейтрофилы. **(Б)** Через 3–4 сут после инфаркта. Плотный полиморфно-ядерный лейкоцитарный инфильтрат в области острого инфаркта миокарда. **(В)** Через 7–10 сут после инфаркта. Почти полное удаление некротических клеток путем фагоцитоза. **(Г)** Грануляционная ткань характеризуется присутствием рыхлого коллагена и обилием капилляров. **(Д)** Заживший инфаркт с замещением некротических клеток плотным коллагеновым рубцом. Видны немногочисленные оставшиеся кардиомиоциты.

парация идет от краев инфаркта к его центру. Инфаркт в конце процесса репарации может оказаться неоднородным по структуре — заживление наиболее выражено на периферии. Как только репарация повреждения завершается, возраст рубца определить невозможно: плотный рубец спустя 8 нед после инфаркта и через 10 лет после него будет выглядеть одинаково.

Инфаркт может распространяться за пределы первоначальной границы в течение нескольких дней или недель в результате рецидивирующего некроза в прилегающих областях (*расширение инфаркта*). В подобных случаях присутствует центральная область, где заживление произошло раньше (т.е. оно более выражено), чем на периферии инфаркта. Этим процесс расширения инфаркта отличается от описанной ранее картины простого инфаркта, когда репарация на периферии опережает таковую в центре инфаркта. Расширение инфаркта может произойти в результате ретроградного распространения тромба, проксимального сосудистого спазма, приводящего к недостаточному кровотоку через участок умеренного стеноза, ухудшения сократимости сердца, отложения микроэмболов, состоящих из тромбоцитов и фибрина, или аритмий, нарушающих функцию сердца.

Далее рассмотрены вмешательства, направленные на ограничение размеров инфаркта за счет сохранения миокарда, еще не подвергшегося некротическим изменениям.

Модификация инфаркта путем реперфузии. Наиболее эффективный способ сохранения миокарда, пострадавшего в результате инфаркта, — как можно более раннее восстановление коронарного кровотока. Этот процесс называют *реперфузией* [51]. В большинстве случаев она может вызвать нежелательные осложнения, включая аритмию, кровоизлияния с *полосами пересокращения* кардиомиоцитов, необратимое повреждение клеток, накладывающееся на первоначальное ишемическое поражение (*реперфузионное повреждение*), микрососудистые повреждения и длительную постишемическую дисфункцию (*станнинг*, или *«оглушенный» миокард*) (рис. 12.16, 12.17; *см.* далее). В попытке растворить, механически разрушить или обойти область повреждения при остром ИМ часто выполняют вмешательство на коронарных сосудах (например, тромболизис, ангиопластику, стентирование или коронарное шунтирование). Цель этих вмешательств — восстановить кровоток в зоне риска развития инфаркта и сохранить ишемизированный (но еще не некротизированный) миокард. Поскольку миокард после инфаркта продолжает терять свою жизнеспособность (*см.* рис. 12.11Б, 12.17А), ранняя реперфузия может спасти кардиомиоциты и тем самым ограничить область инфаркта с последующим улучшением функции миокарда и повышением выживаемости пациентов в ближайший и отдаленный периоды.

Потенциальная польза реперфузии зависит от двух факторов: (1) быстроты купирования коронарной обструкции (критическими являются первые 3–4 час после ее начала); (2) степени коррекции сосудистой окклюзии и поражения, лежащего в ее основе.

Например, тромболизис может удалить тромб, окклюзировавший коронарную артерию, но не в состоянии повлиять на атеросклеротическую бляшку, инициирующую тромбообразование. Наоборот, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием не только устраняет тромботическую окклюзию, но в определенной степени купирует первоначальную обструкцию и нестабильность, обусловленные разрушенной бляшкой. Коронарное шунтирование обеспечивает кровоток в обход окклюзированного сосуда.

Напомним, что тяжелая ишемия не вызывает немедленную клеточную гибель даже в наиболее пораженных областях миокарда и не все области миокарда ишемизируются в равной степени. Следовательно, после восстановления кровотока исход в разных областях может быть различным. Реперфузия миокарда в пределах 20 мин от начала ишемии может полностью предотвратить некроз (*см.* рис. 12.16А). В более поздние сроки реперфузия уже не в состоянии предотвратить некроз, однако способна спасти хотя бы некоторые кардиомиоциты.

Типичная картина миокарда после реперфузии представлена на рис. 12.16Б, В. В области инфаркта обычно присутствует кровоизлияние, т.к. при ишемии сосудистая стенка повреждается и во время восстановления кровотока кровь выходит из сосудов. Микроскопическое исследование показывает, что кардиомиоциты, необратимо поврежденные к моменту реперфузии, часто содержат полосы пересокращения, представляющие собой интенсивно эозинофильные внутриклеточные узкие полоски, состоящие из тесно прилегающих друг к другу саркомеров. Полосы пересокращения возникают вследствие усиленного сокращения миофибрилл, когда перфузия восстанавливается. В это время содержимое погибших клеток с поврежденной плазматической мембраной подвергается воздействию высокой концентрации ионов кальция, присутствующих в плазме. Таким образом, *реперфузия не только спасает обратимо поврежденные клетки, но также изменяет морфологию необратимо поврежденных клеток.*

Реперфузия также может оказывать неблагоприятное влияние на ишемизированный миокард (*реперфузионное повреждение*; *см.* рис. 12.17Б) [52]. Реперфузионное повреждение может быть опосредовано окислительным стрессом, избытком кальция и воспалением, которое обычно возникает во время реперфузии (*см.* главу 1). Индуцированные реперфузией микрососудистые повреждения вызывают не только геморрагию, но и набухание эндотелия, которое приводит к окклюзии капилляров и способно ограничить реперфузию миокарда, находящегося в критическом состоянии (этот феномен называют *невосстановлением кровотока, no-reflow*).

В течение нескольких дней или недель в кардиомиоцитах, повреждение которых было предотвращено реперфузией, можно наблюдать биохимические изменения. Предполагают, что они лежат в основе феномена *«оглушения»* миокарда — состояния обратимой сердечной недостаточности, которое обычно проходит спустя несколько дней после реперфузии [53]. Реперфузия часто индуцирует аритмии. Миокард, подвергшийся

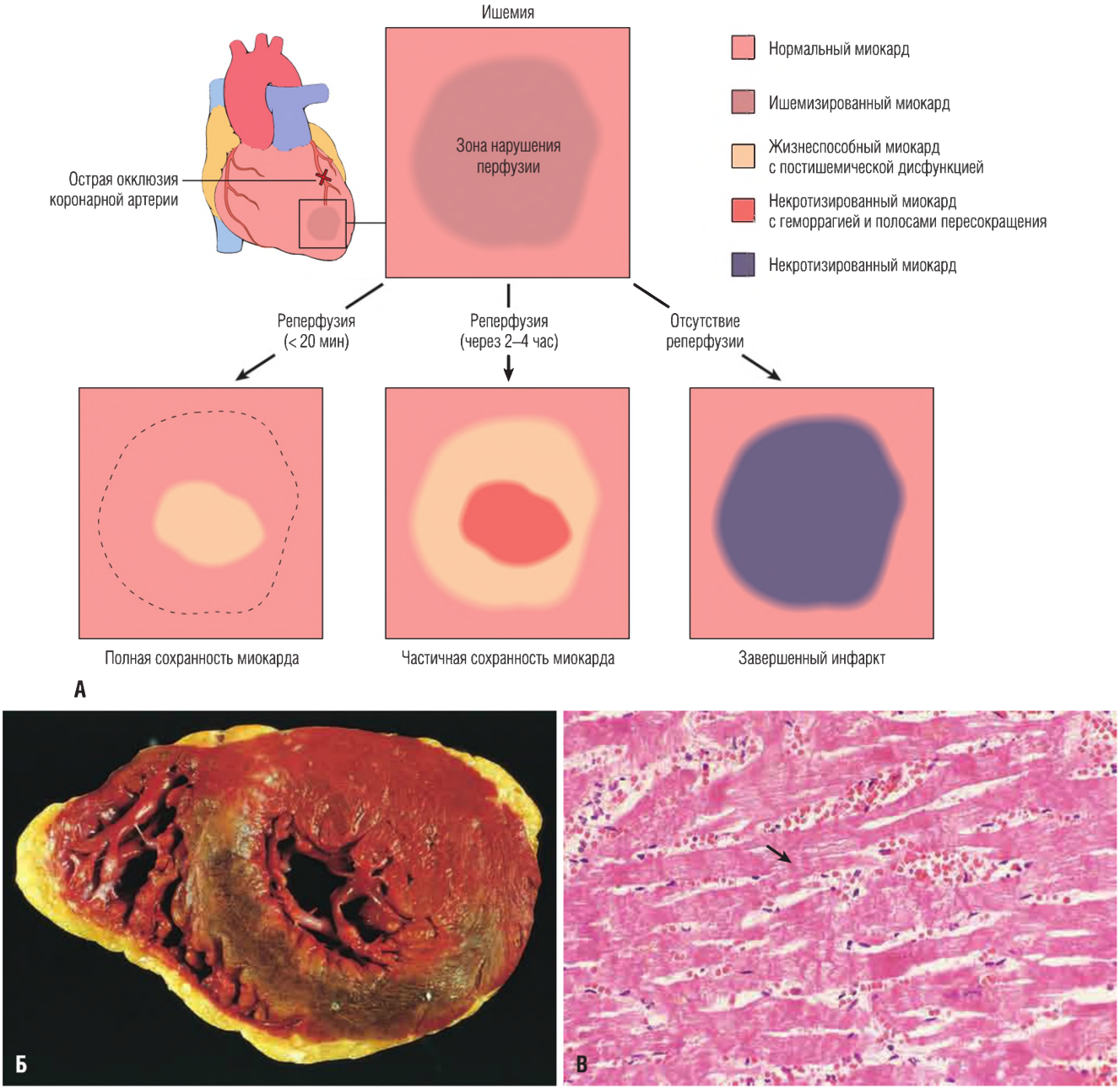


РИС. 12.16 Изменения в зоне инфаркта миокарда после реперфузии. **(А)** Схематическое изображение процесса ишемического поражения миокарда и его изменения после реперфузии. В сердце, подвергшемся кратковременной (длительностью не более 20 мин) ишемии с последующей реперфузией, некроз не развивается (обратимое повреждение), но возникает дисфункция миокарда («оглушение»). Если коронарная окклюзия продолжается более 20 мин, область некроза со временем распространяется из субэндокардиальной зоны в субэпикардиальную. Реперфузия в пределах 3–6 час от начала ишемии спасает ишемизированную, но жизнеспособную ткань. В этой области также может наблюдаться «оглушение» миокарда. Реперфузия спустя более 6 час значимо не уменьшает размер инфаркта миокарда. **(Б)** Макроскопическая картина миокарда после реперфузии. Обширный острый инфаркт передней стенки левого желудочка с геморрагией у пациента с тромбозом передней нисходящей артерии. Для лечения применяли фибринолитический агент стрептокиназу (срез сердца окрашен хлоридом трифенилтетразолия). Ориентация препарата: задняя стенка сердца вверху. **(В)** Микроскопическая картина миокарда после реперфузии. Некроз миокарда с геморрагией и полосами пересокращения, которые видны как темные полоски, пересекающие некоторые миофибриллы (*стрелка*). Это характерная картина миокарда, подвергшегося выраженной ишемии, после реперфузии.

хронической сублетальной ишемии, может впасть в состояние *гибернации*, характеризующееся снижением функции и метаболизма [54]. Функцию гибернированного миокарда можно восстановить с помощью реваскуляризации (например, выполнив коронарное шунтирование, ангиопластику или установив стент). Как это ни парадоксально, но повторная кратковременная тяжелая ишемия способна защитить миокард от инфаркта (феномен, известный как *прекондиционирование*; его механизмы еще не установлены) [55].

Клинические признаки. ИМ диагностируют на основании клинических симптомов, лабораторных исследований на присутствие белков миокарда в плазме и характерных изменений на ЭКГ. У пациентов с ИМ

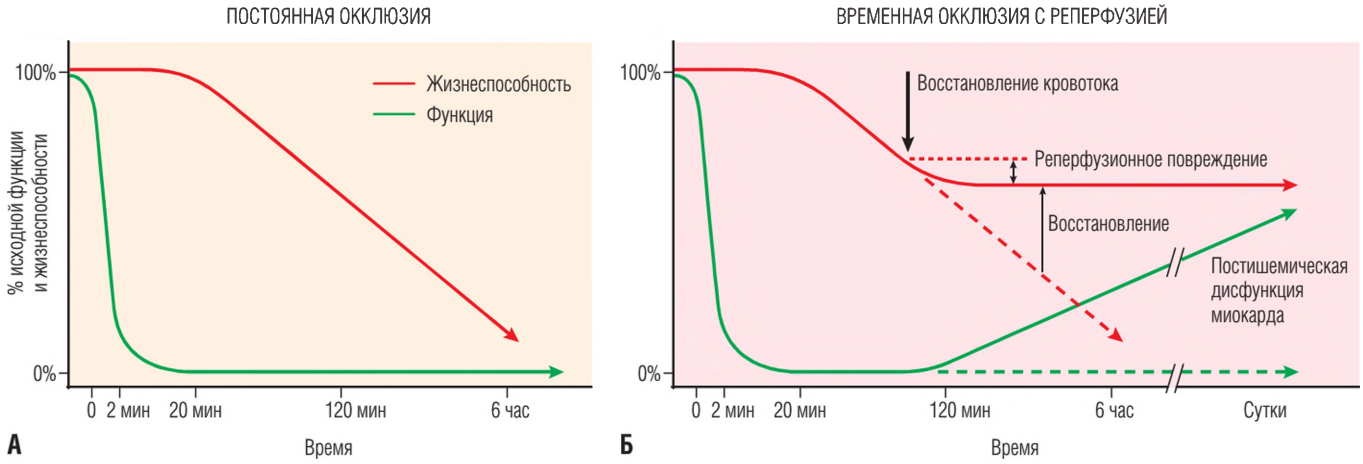


РИС. 12.17 Влияние реперфузии на жизнеспособность и функции миокарда. После коронарной окклюзии сократительная функция утрачивается в течение 2 мин, а жизнеспособность начинает снижаться через ≈ 20 мин. **(А)** Если перфузия не восстанавливается, то почти все кардиомиоциты в пораженной зоне погибнут. **(Б)** В случае восстановления кровотока некроз в той или иной степени предотвращается, миокард не погибает и по крайней мере частично его функции восстанавливаются. Чем раньше происходит реперфузия, тем больше кардиомиоцитов останутся сохранными. Процесс реперфузии способен индуцировать определенные осложнения (реперфузионное повреждение), и восстановление функции спасенного миокарда задерживается на несколько часов или суток (постишемическая дисфункция миокарда).

пульс часто становится учащенным, слабым, наблюдается обильное потоотделение (*диафорез*). Также типичны диспноэ из-за нарушения сократимости миокарда и возникающие вследствие этого застой и отек легких. Однако у 10–15% пациентов ИМ может быть полностью бессимптомным («молчащим»), и проявления инфаркта обнаруживают только по изменениям на ЭКГ и данным лабораторных исследований. Такой бессимптомный ИМ часто наблюдается у пожилых пациентов и больных сахарным диабетом.

Лабораторное определение ИМ основано на измерении в крови уровня высвобождающихся из погибших кардиомиоцитов белков: миоглобина, сердечных тропонинов T и I, MB-фракции креатинкиназы (КК-MB), лактатдегидрогеназы и многих других (рис. 12.18) [56]. Диагноз «инфаркт миокарда» ставят, когда уровень этих сердечных биомаркеров в крови повышен на фоне клинических признаков острой ишемии. Скорость появления маркеров в периферической крови зависит от ряда факторов, включая их внутриклеточную локализацию и молекулярную массу, кровоток и лимфатическое дренирование области инфаркта и скорость элиминации биомаркера из крови.

Наиболее чувствительными и специфичными биомаркерами повреждения миокарда служат кардиоспецифические белки, особенно тропонины I и T (белки, регулирующие опосредованное кальцием сокращение сердечной и скелетных мышц). В норме эти белки в

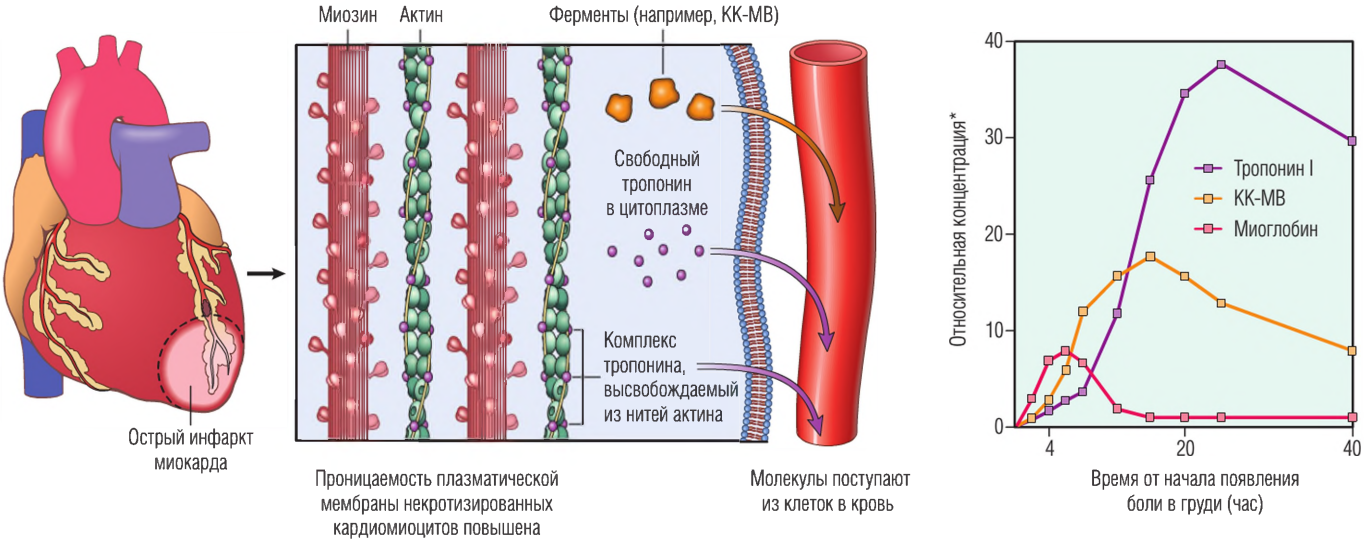


РИС. 12.18 Высвобождение белков из некротизированных кардиомиоцитов при инфаркте миокарда. Некоторые из этих белков, например тропонины I, C или T и MB-фракция креатинкиназы (КК-MB), служат диагностическими биомаркерами.
* Совокупность верхних референсных значений.

крови не определяются. После ИМ их уровень начинает возрастать через 2–4 час и достигает максимума через 48 час. По-прежнему полезным остается определение КК-МВ. Этот фермент, присутствующий в головном мозге, миокарде и скелетных мышцах, представляет собой димер, состоящий из двух изоформ — «М» и «В». Гомодимеры ММ обнаруживаются преимущественно в миокарде и скелетных мышцах. Гомодимеры ВВ присутствуют в мозге, легких и многих других тканях. Гетеродимеры МВ содержатся главным образом в миокарде и в меньшем количестве в скелетных мышцах. Таким образом, КК-МВ представляет собой чувствительный, но неспецифичный биомаркер, т.к. его уровень повышен также при поражении скелетных мышц. Содержание КК-МВ начинает увеличиваться в первые 2–4 час от начала ИМ, достигает пика через ≈ 24 час и возвращается к норме через ≈ 72 час. На ранних стадиях ИМ диагностическая значимость уровней тропонина и КК-МВ сходна, однако после острого ИМ она выше у тропонина, поскольку в течение 7–10 сут сохраняется его высокий уровень, когда концентрация КК-МВ уже стала нормальной. Уровни тропонина и КК-МВ снижаются до нормальных значений раньше указанных сроков в случае удачной реперфузии миокарда (вследствие более быстрого вымывания белков из некротической ткани). Отсутствие изменений уровней КК-МВ и тропонина в течение 2 сут практически исключает диагноз «инфаркт миокарда».

Последствия и осложнения ИМ. Лечение пациентов с острым ИМ к настоящему времени стало чрезвычайно успешным. Одновременно с уменьшением общей летальности от ИБС начиная с 1960-х гг. частота случаев внутрибольничной летальности снизилась примерно с 30 до 7% при своевременном лечении ИМ. 50% случаев смерти от острого ИМ происходит в пределах 1 час от его начала — большинство этих пациентов не успевают попасть в больницу. Рутинная терапия при остром ИМ заключается в применении ацетилсалициловой кислоты и гепарина (предотвращают дальнейший тромбоз), кислорода (уменьшает ишемию), нитратов (индуцируют расширение сосудов и устраняют их спазм), β-адренергических ингибиторов (β-блокаторы снижают потребность сердца в кислороде и риск аритмии), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ограничивают расширение желудочков). Кроме того, проводят вмешательства для устранения обструкции, включая введение фибринолитических агентов, коронарную ангиопластику с установкой стента или без него и коронарное шунтирование. Выбор терапии зависит от клинической картины и возможностей лечебного учреждения. Ангиопластика является высокоэффективным методом в опытных руках, но почти такой же эффект может дать фибринолитическая терапия. К факторам, ассоциированным с плохим прогнозом, относят преклонный возраст, женский пол, сахарный диабет и инфаркты в анамнезе (кумулятивная утрата функционирующего миокарда).

У многих пациентов, перенесших острый ИМ, несмотря на терапевтические мероприятия, развиваются одно или несколько осложнений (рис. 12.19), в т.ч.:

- *нарушение сократительной функции сердца*. ИМ вызывает нарушение функции левого желудочка, приблизительно пропорциональное величине пораженной области. Обычно присутствует левожелудочковая недостаточность некоторой степени с гипотензией, венозным застоем в легких и интерстициальным легочным транссудатом с возможным развитием выраженного отека легких и нарушениями дыхания. Тяжелое нарушение систолической функции сердца (*кардиогенный шок*) после ИМ возникает у 10–15% пациентов, чаще у перенесших ранее обширный инфаркт (поражение > 40% левого желудочка). Летальность от кардиогенного шока составляет ≈ 70% и обусловливает 75% случаев внутрибольничной летальности;
- *аритмии*. У многих пациентов после перенесенного ИМ отмечаются повышенная возбудимость миокарда и/или нарушения проведения, которые могут привести к развитию фатальных аритмий. Ассоциированные с ИМ аритмии включают синусовую брадикардию, блокаду проведения (асистолию), тахикардию, преждевременное сокращение желудочков или желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Поскольку часть атриовентрикулярной проводящей системы (пучок Гиса) локализована в миокарде нижнего отдела межжелудочковой перегородки, инфаркт в этой области также может ассоциироваться с блокадой проведения;
- *разрыв сердца*. Синдромы разрыва сердца возникают в результате размягчения и ослабления некротизированного, а вслед за тем и воспаленного миокарда. Эти синдромы включают разрыв свободной стенки желудочка (чаще всего) с гемоперикардом и тампонадой сердца (*см.* рис. 12.19А); разрыв межжелудочковой перегородки (менее часто), приводящий к *острому ДМЖП* и артериовенозному шунтированию (*см.* рис. 12.19Б); отрыв папиллярных мышц, приводящий к тяжелой острой митральной регургитации (*см.* рис. 12.19В). Разрыв свободной стенки желудочка наиболее часто происходит на 3–7-е сутки после ИМ (в среднем на 5-е сутки с колебаниями от 1 до 10 сут), когда коагуляционный некроз, нейтрофильная инфильтрация и лизис соединительной ткани миокарда ощутимо ослабляют пораженный инфарктом миокард. Наиболее часто местом постинфарктного разрыва левого желудочка является его переднелатеральная стенка на уровне середины желудочка. Факторы риска такого типа разрывов: возраст старше 60 лет, женский пол, предсуществующая артериальная гипертензия. Это осложнение у пациентов без предшествующего ИМ встречается реже. Острые разрывы свободной стенки левого желудочка быстро приводят к летальному исходу. Иногда адгезия перикарда в области инфаркта частично блокирует разрыв и может стать причиной образования *ложной аневризмы* (локализованная гематома, сообщающаяся с желудочком). Стенка

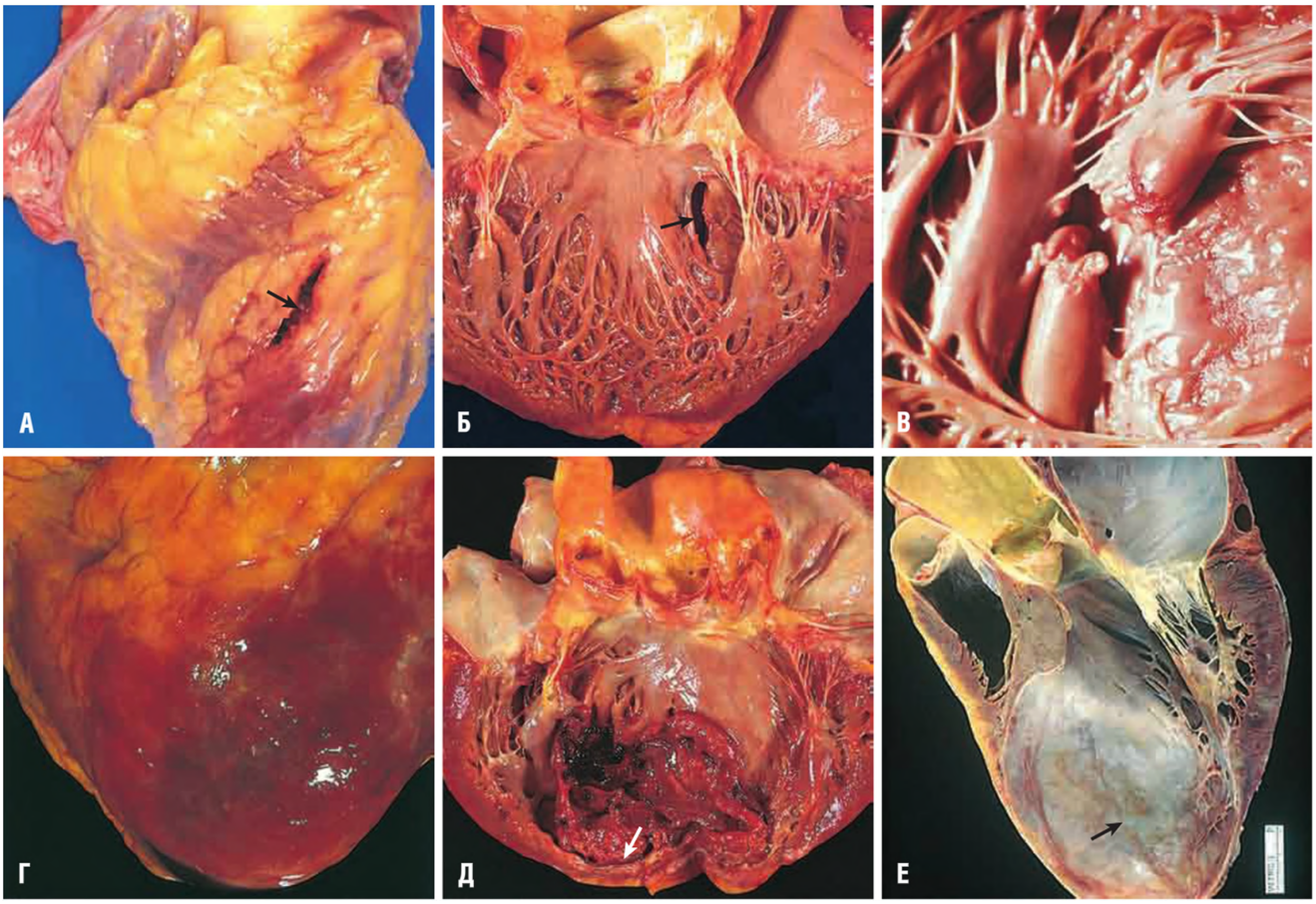


РИС. 12.19 Осложнения инфаркта миокарда. **(А–В)** Синдромы разрыва сердца: разрыв передней стенки левого желудочка при остром инфаркте (*стрелка*) **(А);** разрыв межжелудочковой перегородки (*стрелка*) **(Б)**; полный отрыв некротизированной папиллярной мышцы **(В)**. **(Г)** Фибринозный перикардит. Видна темная, неровная поверхность эпикарда над областью острого ИМ. **(Д)** Раннее распространение передневерхушечного инфаркта с истончением стенки (*стрелка*) и пристеночным тромбом. **(Е)** Крупная верхушечная левожелудочковая аневризма (*стрелка*). На четырехкамерном срезе левый желудочек — справа [Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989 — А–Д; предоставлено William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN — Е].

ложной аневризмы состоит только из эпикарда и прилегающего к нему париетального перикарда, поэтому не исключен ее последующий разрыв;

- *перикардит*. Фибринозный или фибринозно-геморрагический перикардит (синдром Дресслера) развивается на 2–3-е сутки после трансмурального инфаркта как результат воспаления миокарда (*см.* рис. 12.19Г);
- *инфаркт правого желудочка*. Изолированный инфаркт правого желудочка наблюдается редко, однако инфаркт некоторой части миокарда правого желудочка часто сопровождает ишемическое поражение прилегающей задней области левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Любые инфаркты правого желудочка вызывают острую правожелудочковую недостаточность, которая приводит к застою крови в венозной системе и артериальной гипотензии;
- *расширение зоны инфаркта*. В участках, прилегающих к существующему инфаркту, могут возникать новые очаги некроза;
- *распространение инфаркта*. Результатом ослабления некротизированной мышцы может быть непропорциональное растяжение, истончение и расширение зоны инфаркта (особенно в случае антеросептальных инфарктов), часто в сочетании с пристеночным тромбозом (*см.* рис. 12.19Д);
- *пристеночный тромбоз*. При любом инфаркте сочетание нарушения сократимости (вызывающего стаз) и повреждения эндокарда (что создает тромбогенную поверхность) усиливает риск развития пристеночного тромбоза (*см.* главу 4) и потенциальной *тромбоэмболии*;
- *аневризма желудочка*. В отличие от ложной аневризмы (*см.* ранее) в образовании истинной аневризмы желудочка участвует только миокард, подвергшийся рубцовым изменениям. Аневризма желудочка представляет собой позднее осложнение обширных трансмуральных инфарктов, претерпевших раннее распространение. Тонкая рубцовая ткань стенки аневризмы парадоксальным образом выпячивается во время систолы (*см.* рис. 12.19Е). Осложнения: внутристеночный тромбоз, аритмия и сердечная недостаточность. Угроза разрыва эластичной фиброзной стенки обычно отсутствует;

- *дисфункция папиллярных мышц.* Как было указано ранее, после ИМ может произойти отрыв папиллярных мышц. Чаще постинфарктная митральная регургитация возникает в результате ишемической дисфункции папиллярных мышц и подлежащего миокарда, а позднее — как следствие фиброза и укорочения папиллярных мышц или расширения желудочка (*см.* далее);
- *прогрессирующая поздняя сердечная недостаточность* (*см.* далее).

Риск специфических постинфарктных осложнений и прогноз зависят главным образом от величины инфаркта, его локализации и глубины (субэндокардиальный или трансмуральный инфаркт). Обширные трансмуральные инфаркты обусловливают высокую вероятность кардиогенного шока, аритмий и ХСН.

Пациенты с передними трансмуральными инфарктами имеют наиболее высокий риск разрыва свободной стенки желудочка, расширения зоны инфаркта, внутристеночного тромбоза и аневризмы. В отличие от этого задние трансмуральные инфаркты сопряжены с риском таких осложнений, как блокада проведения и/или вовлечение правого желудочка. Если разрыв межжелудочковой перегородки происходит в ее заднем отделе, лечение более сложное. В целом у пациентов с передним инфарктом прогноз хуже, чем с нижним (задним) инфарктом. При субэндокардиальных инфарктах перикардит, разрыв и аневризмы наблюдаются лишь в редких случаях.

В дополнение к последствиям репарации пораженных при инфаркте тканей неповрежденные сегменты желудочка гипертрофируются и расширяются. Такие изменения получили название *ремоделирования желудочков*. Компенсаторная гипертрофия непораженного миокарда первоначально гемодинамически благоприятна. Адаптивный эффект может быть нейтрализован расширением желудочка (в присутствии или в отсутствие аневризмы) и повышенной потребностью миокарда в кислороде, что может усугубить ишемию и вызвать угнетение функции сердца. Также могут измениться форма и эластичность сердца из-за образования рубца и гипертрофии, что еще больше снижает сердечный выброс. Некоторые из этих неблагоприятных эффектов удается ослабить ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (уменьшают расширение желудочка после ИМ).

Долговременный прогноз после ИМ зависит от многих факторов. Наиболее важные из них — качество остаточной функции левого желудочка и степень обструкции сосудов, перфузирующих жизнеспособный миокард. Общая смертность в течение первого года составляет ≈ 30%. В течение каждого последующего года из выживших умирают 3–4%.

Профилактика инфаркта путем контроля факторов риска у лиц, не имевших ИМ (*первичная профилактика*), и предотвращение повторного инфаркта у лиц, перенесших острый ИМ (*вторичная профилактика*), — это важные стратегии, которым уделяют большое внимание. В этом направлении достигнуты значительные успехи.

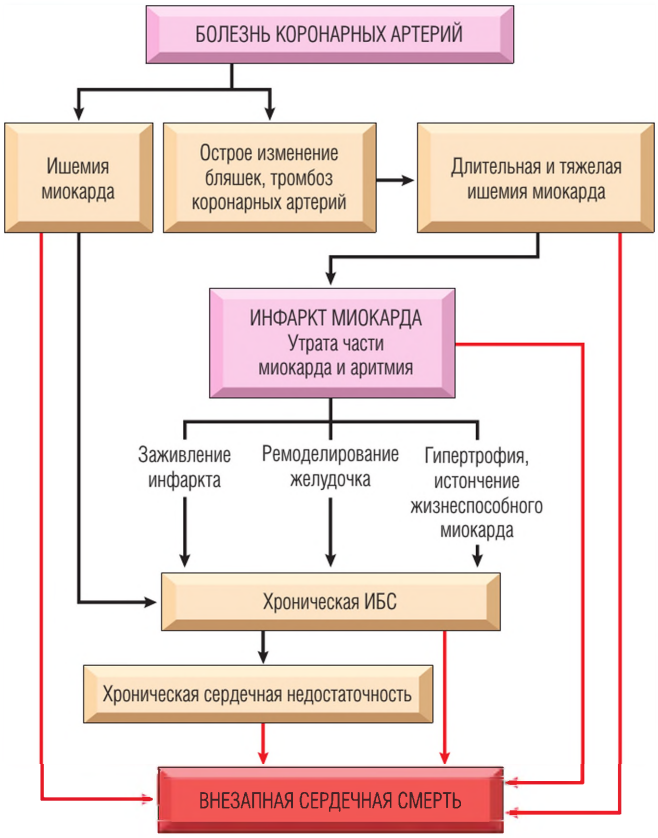


РИС. 12.20 Пути развития ишемической болезни сердца (ИБС). Показана взаимосвязь болезни коронарных артерий, острого изменения бляшек, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, хронической ИБС, хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти.

Соотношение причин, патофизиологии и последствий ИМ представлено на рис. 12.20, включая возможный исход хронической ИБС и внезапную смерть (*см.* далее).

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Термин «хроническая ишемическая болезнь сердца» использован здесь для описания прогрессирующей сердечной недостаточности как следствия ишемического повреждения миокарда, хотя клиницисты часто используют для обозначения хронической ИБС термин «ишемическая кардиомиопатия». В большинстве случаев ей предшествовал ИМ, а иногда проведенное ранее вмешательство на коронарных сосудах и/или коронарное шунтирование. Хроническая ИБС обычно появляется после инфаркта вследствие функциональной декомпенсации гипертрофированного, не пораженного инфарктом миокарда (*см.* ранее). В других случаях тяжелая обструктивная болезнь коронарных артерий может проявляться как хроническая ИБС в отсутствие предшествующего инфаркта.

Морфология. Сердце пациентов с хронической ИБС, как правило, увеличено и тяжелее здорового сердца вследствие гипертрофии и расширения левого желудочка. Неизбежно присутствует стенозирующий коро-

нарный атеросклероз той или иной степени, обнаруживаются дискретные рубцы. Пристеночный эндокард может быть пятнистым, с фиброзными утолщениями, не исключен пристеночный тромбоз. При микроскопическом исследовании выявляют гипертрофию миокарда, диффузную субэндокардиальную вакуолизацию и фиброз.

Клинически прогрессирующая ХСН может наблюдаться у пациентов, перенесших ИМ или приступы стенокардии. У некоторых индивидов прогрессирование повреждения миокарда протекает бессимптомно и сердечная недостаточность служит первым проявлением ИБС. Диагноз ставят методом исключения других болезней сердца. Пациенты с хронической ИБС составляют ≈ 50% больных, которые нуждаются в трансплантации сердца.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Внезапная сердечная смерть — это обусловленная поражением сердца неожиданная смерть индивидов с отсутствием симптомов кардиальных нарушений или смерть, наступившая вскоре после появления симптомов (обычно в пределах 1 час). Внезапная сердечная смерть обычно является следствием фатальной аритмии (например, асистолии, фибрилляции желудочков). Чаще она наблюдается у пациентов с ИБС. В некоторых случаях внезапная сердечная смерть служит первым клиническим проявлением ИБС. Внезапная сердечная смерть ежегодно уносит в США от 300 тыс. до 400 тыс. жизней.

Острая ишемия миокарда — наиболее частый пусковой механизм развития фатальной аритмии [57]. Ишемия может поражать проводящую систему сердца и создавать электромеханическую сердечную нестабильность, однако фатальные аритмии возникают и в результате острой, индуцированной ишемией электрической нестабильности отделов миокарда, не содержащих элементов проводящей системы. Аритмогенные очаги часто располагаются поблизости от рубцов, которые остались от перенесенных ИМ.

Не связанные с атеросклерозом факторы, ассоциированные с внезапной сердечной смертью, включают:

- врожденные структурные или относящиеся к коронарным артериям аномалии;
- стеноз аортального клапана;
- пролапс митрального клапана;
- миокардит;
- дилатационную или гипертрофическую кардиомиопатию;
- легочную гипертензию;
- наследственные или приобретенные аритмии;
- гипертрофию сердца (независимо от причины, например при артериальной гипертензии);
- другие причины, в частности системные метаболические и гемодинамические расстройства, прием катехоламинов и наркотических веществ, особенно кокаина и метамфетамина.

Морфология. Выраженный коронарный атеросклероз с критическим стенозом (> 75%) (чаще всего высокой степени, т.е. > 90%), захватывающий одну или несколько основных артерий, обнаруживают в 80–90% случаев внезапной сердечной смерти (в остальных случаях причиной является неатеросклеротическое поражение). В ≈ 50% случаев обнаруживают острое изменение бляшки. У ≈ 25% индивидов наблюдают диагностически значимые изменения, свойственные ИМ [58]. Это показывает, что многие внезапно умершие пациенты страдали ИМ, но короткий интервал между началом ИМ и смертью не дал развиться диагностически важным изменениям миокарда. В одной из работ, где приведены данные об успешной реанимации пациентов после внезапной остановки сердца, только у 39% из них был обнаружен свежий ИМ [59]. Таким образом, большинство случаев внезапной сердечной смерти не ассоциируются с острым ИМ. Предполагают, что большинство таких случаев обусловлены индуцированной ишемией возбудимостью миокарда, которая инициирует злокачественные желудочковые аритмии. Постинфарктные рубцы и субэндокардиальная вакуолизация кардиомиоцитов служат показателями того, что тяжелая хроническая ишемия у таких пациентов распространенное явление.

Наследственные факторы, ассоциированные с внезапной сердечной смертью, дают основание для обследования остальных членов семьи больного и проведения необходимого вмешательства [60]. Некоторые из этих факторов связаны с анатомическими аномалиями (например, врожденными пороками, гипертрофической кардиомиопатией, пролапсом митрального клапана). Другие наследственные факторы могут провоцировать внезапную сердечную смерть в отсутствие структурной патологии сердца (так называемые *первичные электрические расстройства*). Эти наследственные патологии можно с определенностью диагностировать лишь с помощью генетического анализа у индивидов с необъяснимыми нефатальными аритмиями или внезапной сердечной смертью в семейном анамнезе.

Первичными расстройствами, предрасполагающими к внезапной сердечной смерти, являются синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, врожденный синдром дисфункции синусового узла, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта и изолированные нарушения проводящей системы сердца [61]. Структурная основа большинства из перечисленных нарушений — *каналопатии*, обусловленные мутациями генов [62]. Эти мутации (большей частью аутосомно-доминантного типа наследования) затрагивают гены, кодирующие ионные каналы (натриевые, калиевые и кальциевые), или гены, кодирующие белки, необходимые для нормального функционирования ионных каналов, ответственных за проведение электрических импульсов, опосредующих сокращение сердца. Например, *синдром удлиненного интервала QT*, который характеризуется удлинением сегмента QT на ЭКГ и предрасположенностью к злокачественным желудочковым аритмиям. Большинство случаев синдрома удлиненного интервала QT обусловлены мутациями 7 генов. Наиболее часты мутации гена, кодирующего KCNQ1, приводящие к снижению потока калия. Ионные каналы необходимы для нормального функционирования

многих тканей, поэтому некоторые каналопатии ассоциируются также с поражениями скелетных мышц и сахарным диабетом. Большинство распространенных каналопатий являются изолированными сердечными нарушениями.

Прогноз для многих пациентов, предрасположенных к внезапной сердечной смерти, включая больных хронической ИБС, заметно улучшился благодаря возможности имплантировать водитель сердечного ритма или автоматический кардиовертер-дефибриллятор, который воспринимает и нейтрализует эпизоды фибрилляции желудочков [63].

Гипертоническая болезнь сердца

Гипертоническая болезнь сердца возникает в результате повышенной работы сердца на фоне гипертензии, приводящей к перегрузке давлением и гипертрофии желудочков. Хотя чаще перегрузка касается левых отделов сердца вследствие артериальной гипертензии (*системная*, или *левосторонняя*, *гипертоническая болезнь сердца*), легочная гипертензия может вызвать *легочную*, или *правостороннюю*, *гипертоническую болезнь сердца* (*легочное сердце*).

СИСТЕМНАЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Гипертрофия сердца при артериальной гипертензии обусловлена адаптивным ответом на перегрузку давлением, вызывающую дисфункцию миокарда, расширение сердца, ХСН и в некоторых случаях внезапную смерть.

Диагностические критерии гипертонической болезни сердца: (1) гипертрофия левого желудочка (обычно концентрическая) в отсутствие другой патологии сердечно-сосудистой системы; (2) данные анамнеза или патологические изменения, свойственные гипертензии.

Исследование Framingham Study убедительно показало, что даже умеренная гипертензия (уровень давления лишь немного выше 140/90 мм рт. ст.), длящаяся достаточно долго, индуцирует гипертрофию левого желудочка. Около 25% населения США страдает артериальной гипертензией указанной степени. Патогенез артериальной гипертензии рассмотрен в главе 11.

Морфология. Артериальная гипертензия индуцирует гипертрофию левого желудочка, обусловленную перегрузкой давлением, сначала без расширения желудочка. В результате утолщение стенки левого желудочка повышает массу сердца непропорционально увеличению его общих размеров (рис. 12.21А). Толщина стенки левого желудочка может стать более 2 см, а масса сердца превысить 500 г. Со временем такое утолщение стенки приводит к потере эластичности, что снижает диастолическое наполнение, часто вызывая увеличение левого предсердия.

Самое раннее микроскопическое изменение при гипертонической болезни сердца — увеличение поперечного диаметра кардиомиоцитов, которое бывает трудно определить при обычной световой микроскопии. На более поздней стадии становится очевидным увеличение размеров клеток и их ядер, часто сопровождающееся интерстициальным фиброзом. Биохимические, молекулярные и морфологические изменения, происходящие в результате гипертрофии, вызванной артериальной гипертензией, сходны с таковыми, наблюдаемыми в миокарде при других состояниях, ассоциированных с перегрузкой давлением.

Компенсированная системная гипертоническая болезнь сердца может протекать без симптомов. От-

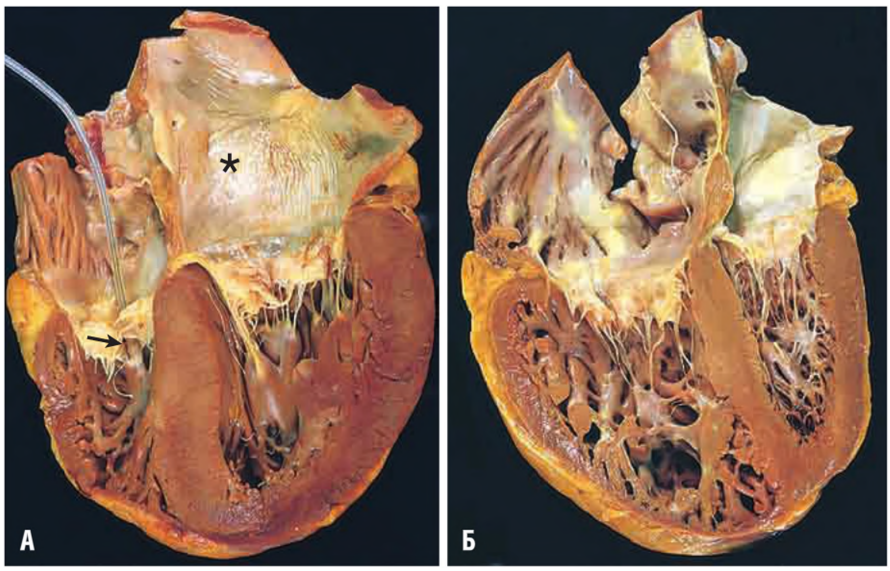


РИС. 12.21 Гипертоническая болезнь сердца. **(А)** Системная гипертоническая болезнь сердца. Видно заметное концентрическое утолщение стенки левого желудочка, уменьшающее размеры его полости. На четырехкамерном срезе сердца левый желудочек и левое предсердие (*) расположены справа. В правом желудочке находится пейсмекер (*стрелка*). **(Б)** Легочная гипертоническая болезнь сердца. Правый желудочек (*слева*) заметно расширен, его свободная стенка утолщена, трабекулы гипертрофированы. Левый желудочек (*справа*) деформирован увеличенным правым желудочком.

клонения, свидетельствующие об увеличении левого желудочка, обнаруживаются лишь на ЭКГ или при эхокардиографии (ЭхоКГ). У многих пациентов системная гипертоническая болезнь сердца обращает на себя внимание после фибрилляции предсердий, индуцированной увеличением левого предсердия или ХСН. В зависимости от тяжести, продолжительности и причины гипертензии, а также проводимой терапии судьба пациента может сложиться по-разному: (1) пациент проживет нормальную по продолжительности жизнь, и его смерть будет обусловлена другими причинами; (2) у него разовьется ИБС вследствие артериальной гипертензии, потенцирующей коронарный атеросклероз; (3) возникнет поражение почек или произойдет цереброваскулярный инсульт как прямое следствие артериальной гипертензии; (4) разовьется прогрессирующая сердечная недостаточность или наступит внезапная сердечная смерть. Эффективное лечение артериальной гипертензии может предотвратить гипертрофию сердца или вызвать ее регрессию, а также снизить ассоциированный с нею риск.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В нормальных условиях вследствие низкого давления в легочном сосудистом русле стенка правого желудочка тоньше и эластичнее по сравнению с левым желудочком [64]. *Легочное сердце* (так часто называют изолированную легочную гипертоническую болезнь сердца) возникает в результате перегрузки давлением правого желудочка [65] и характеризуется его гипертрофией, расширением и потенциальной правожелудочковой недостаточностью, вторичной по отношению к легочной гипертензии. Наиболее частыми причинами служат нарушения со стороны легких, особенно хронические респираторные заболевания, например эмфизема, или первичная легочная гипертензия (табл. 12.6). Следует помнить, что венозная легочная гипертензия чаще встречается как осложнение заболеваний левых отделов сердца различной этиологии.

Различают острое легочное сердце и хроническое легочное сердце. *Острое легочное сердце* может быть следствием массивной легочной эмболии. *Хроническое легочное сердце* — это результат гипертрофии (и расширения) правого желудочка, вторичной по отношению к длительной перегрузке давлением, как это происходит при хронических болезнях легких и ряде других заболеваний (*см.* главу 15).

Морфология. При *остром легочном сердце* наблюдается заметное расширение правого желудочка без его гипертрофии. На поперечном срезе правый желудочек имеет расширенную овальную форму вместо нормальной полулунной. В случае *хронического легочного сердца* стенка правого желудочка утолщается, достигая иногда 1 см или даже более (*см.* рис. 12.21Б). Менее выраженная гипертрофия правого желудочка может проявиться утолщением мышечных пучков в выводном тракте, непосредственно ниже клапана легочной артерии, или утолщением модераторного пучка, соединяющего межжелудочковую перегородку с передней папиллярной мышцей правого желудочка. Иногда гипертрофированный правый желудочек сдавливает левый желудочек или провоцирует регургитацию и фиброзное утолщение трикуспидального клапана. В норме кардиомиоциты правого желудочка расположены хаотично и стенка содержит трансмуральный жир. При гипертрофии правого желудочка жир в стенке исчезает, а кардиомиоциты располагаются кольцеобразно.

ТАБЛИЦА 12.6 Заболевания, предрасполагающие к развитию легочного сердца

Болезни легочной паренхимы
Хронические обструктивные заболевания легких
Диффузный интерстициальный фиброз легких
Пневмокониоз
Кистозный фиброз
Бронхоэктазы
Болезни легочных сосудов
Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии
Первичная легочная гипертензия
Распространенный легочный артериит (например, гранулематоз Вегенера)
Обструкция сосудов, индуцированная лекарственными средствами, токсинами или облучением
Распространенная опухолевая легочная микроэмболия
Состояния, затрудняющие дыхательные движения грудной клетки
Кифосколиоз
Значительное ожирение (апноэ во сне, пиквикский синдром)
Нервно-мышечные болезни
Состояния, индуцирующие констрикцию легочной артерии
Метаболический ацидоз
Гипоксемия
Хроническая высотная болезнь
Обструкция главных дыхательных путей
Идиопатическая альвеолярная гиповентиляция

Болезни клапанов сердца

Болезни клапанов сердца проявляются клинически их стенозом и/или недостаточностью (регургитацией, или некомпетентностью клапана). Стеноз возникает в случае неспособности клапана к полному открытию, что затрудняет прямой кровоток. Недостаточность вследствие неспособности клапана к полному закрытию создает условия для обратного кровотока. Эти аномалии могут присутствовать как отдельно, так и вместе и затрагивать либо один клапан (*изолированное поражение*), либо несколько (*сочетанное поражение*). Термин «функциональная недостаточность» используют для описания недостаточности клапана в результате аномалии одной из поддерживающих его структур. Например, расширение правого или левого желудочка может сдвинуть вниз и кнаружи папиллярные мышцы желудочка, тем самым препятствуя полному закрытию трикуспидального или митрального клапана. Подобным образом расширение аорты или легочной ар-

терии способно воспрепятствовать полному закрытию створок аортального клапана или клапана легочной артерии. Функциональная недостаточность митрального клапана особенно часто встречается при ИБС (*ишемическая митральная регургитация*) [66].

Клинические последствия дисфункции клапанов варьируют в зависимости от типа клапана, быстроты развития и степени поражения, а также качества и скорости компенсаторных механизмов. Например, внезапное разрушение створок аортального клапана в результате инфекционного эндокардита (*см.* далее) может вызвать острую массивную регургитацию, способную привести к быстрой смерти пациента. Стеноз митрального клапана ревматического происхождения, наоборот, развивается незаметно, в течение нескольких лет, и часто не имеет заметных клинических проявлений. Некоторые состояния способны осложнить болезнь клапанов сердца. Например, беременность может усугубить болезнь клапанов и привести к неблагоприятным последствиям для матери и плода [67]. Стеноз и недостаточность клапана часто вызывают вторичные изменения как проксимальнее, так и дистальнее пораженного клапана. Стеноз клапана служит причиной перегрузки давлением, тогда как недостаточность клапана — причиной перегрузки объемом. Кроме того, выбрасываемая через стенозированный клапан высокоскоростная струя крови может повредить эндокард.

Пороки клапанов могут быть *врожденными* (*см.* ранее) или *приобретенными*. Приобретенный стеноз аортального и митрального клапанов составляет ≈ 70% всех пороков клапанов. Стеноз клапана почти всегда обусловлен аномалией створок, проявляющейся клинически спустя много лет. Нарушений, приводящих к стенозу клапана, сравнительно немного. Недостаточность клапана может развиться в результате заболевания собственно клапана, а также вследствие повреждения или деформации поддерживающих его структур (аорты, фиброзного кольца митрального клапана, сухожильных хорд, папиллярных мышц, свободной стенки желудочков). Причины недостаточности клапана многочисленны. Она может возникнуть остро, например в случае разрыва сухожильных хорд, или иметь хроническое течение при нарушениях, ассоциированных с рубцеванием и ретракцией створок.

Причины приобретенных пороков клапанов сердца представлены в табл. 12.7 и рассмотрены далее. Функциональные нарушения клапанов и наиболее частые причины этих нарушений:

- *аортальный стеноз* (кальцификация нормального аортального клапана, состоящего из трех створок, или врожденно двухстворчатого аортального клапана);
- *недостаточность аортального клапана* (расширение восходящего отдела аорты, связанное с гипертензией и старением организма);
- *митральный стеноз* (ревматическая болезнь сердца);
- *недостаточность митрального клапана* (миксоматозная дегенерация, или пролапс митрального клапана).

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Клапаны сердца в течение жизни подвергаются повторяющимся интенсивным механическим воздействиям (особенно провисающая часть клапанов и их створок):

ТАБЛИЦА 12.7 Основные причины приобретенных пороков клапанов сердца

Порок митрального клапана	Порок аортального клапана
Митральный стеноз	**Аортальный стеноз**
Поствоспалительное рубцевание (ревматическая болезнь сердца)	Поствоспалительное рубцевание (ревматическая болезнь сердца) Сенильный кальцинированный аортальный стеноз Кальцификация врожденно деформированного клапана
Митральная регургитация	**Аортальная регургитация**
Аномалии створок и комиссур	***Аномалии створок и комиссур***
Поствоспалительное рубцевание	Поствоспалительное рубцевание (ревматическая болезнь сердца)
Инфекционный эндокардит	Инфекционный эндокардит
Пролапс митрального клапана	Синдром Марфана
Прием лекарственных средств (например, фен-фена)	***Патология стенки аорты***
Аномалии подклапанного аппарата	Дегенеративное расширение аорты
Отрыв папиллярных мышц	Сифилитический аортит
Дисфункция папиллярных мышц (фиброз)	Анкилозирующий спондилит
Разрыв сухожильных хорд	Ревматоидный артрит
Аномалии левого желудочка и/или фиброзного кольца митрального клапана	Синдром Марфана
Увеличение левого желудочка (миокардит, дилатационная кардиомиопатия)	
Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана	

[Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.]

(1) 40 млн или более сердечных сокращений в год; (2) значительная деформация тканей клапана во время каждого сокращения; (3) наличие чресклапанного градиента давления в фазе закрытия при каждом сокращении — ≈ 120 мм рт. ст. для митрального клапана и 80 мм рт. ст. для аортального клапана. В результате этих воздействий ткань клапана с годами становится предрасположенной к дистрофической кальцификации (отложению солей фосфата кальция), вызывающей клинически значимую дисфункцию клапана [68].

Кальцинированный аортальный стеноз

Приобретенный аортальный стеноз — наиболее частая патология клапана, обычно являющаяся следствием возрастного износа как анатомически нормального клапана, так и врожденно двухстворчатого клапана [69]. Распространенность аортального стеноза достигает ≈ 2% и повышается вместе с увеличением среднего возраста популяции. Аортальный стеноз анатомически нормального клапана (называемый *сенильным кальцинированным аортальным стенозом*) выявляют у пациентов в возрасте 70–90 лет, тогда как стеноз двухстворчатого клапана клинически проявляется у пациентов в возрасте 50–70 лет.

Исследования обнаружили связь кальциноза аортального клапана с дегенерацией и дистрофией вследствие его износа и с пассивным накоплением гидроксиапатита (соли кальция, выявляемой в костях) [70]. Позднее было установлено, что поражение вследствие гиперлипидемии, гипертензии, воспаления и воздействия других факторов, связанных с развитием атеросклероза, может играть определенную роль и, возможно, даже предшествовать кальцинозу. Очевидно, что поражение при кальцинированном аортальном стенозе несколько отличается от поражения при атеросклерозе: вместо накопления гладкомышечных клеток пораженный клапан содержит клетки, напоминающие остеобласты, синтезирующие белки костного матрикса и способствующие кальцификации. Двухстворчатый клапан переносит более интенсивное механическое воздействие, чем состоящий из трех створок, и это объясняет, почему стеноз двухстворчатого клапана развивается быстрее.

Морфология. Отличительным морфологическим признаком кальцинированного аортального стеноза неревматического генеза служат отложения кальция в створках аортального клапана, выступающие в конечном итоге на поверхности, обращенной к кровотоку (в синусы Вальсальвы), препятствуя раскрытию створок. Свободные края створок в этот процесс обычно не вовлекаются (рис. 12.22А). Процесс кальцификации начинается в фиброзной ткани клапана, в области максимального сгибания створок (поблизости от линии их прикрепления). Микроскопическое исследование выявляет, что слоистая структура клапана в основном сохранна. Ранняя, не сопровождающаяся гемодинамическими последствиями стадия кальциноза носит название *склероза аортального клапана*. При аортальном стенозе из-за крупных отложений кальция функциональная область клапана уменьшается, что препятствует оттоку крови. В результате прогрессивно возрастает перегрузка давлением левого желудочка.

В отличие от ревматического (и врожденного) аортального стеноза (*см.* рис. 12.24Д) слияния комиссур, как правило, нет. Митральный клапан в целом остается нормальным, хотя у некоторых пациентов возможно прямое распространение отложений кальция с аортального клапана на переднюю створку митрального клапана. Практически все пациенты с ревматическим аортальным стенозом имеют также характерные структурные нарушения митрального клапана (*см.* далее).

Клинические признаки. При кальцинированном аортальном стенозе (ранее нормального или двухстворчатого аортального клапана) постепенное сужение отверстия клапана до ≈ 0,5–1 см^2 (тяжелый аортальный стеноз; в норме диаметр отверстия ≈ 4 см^2) препятствует оттоку крови из левого желудочка и приводит к увеличению градиента давления, достигающему в тяжелых случаях 75–100 мм рт. ст. При этом давление в левом желудочке возрастает до 200 мм рт. ст. и выше, вызывая перегрузку давлением, приводящую к концентрической гипертрофии левого желудочка. Гипертрофированный миокард имеет склонность

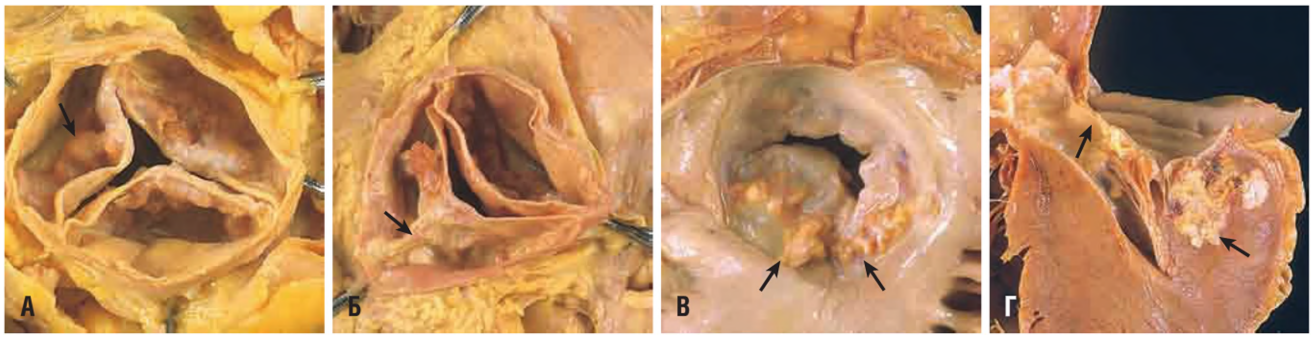


РИС. 12.22 Дегенеративный кальциноз клапанов. **(А)** Кальцинированный стеноз нормального аортального клапана (вид со стороны аорты). Кальцинозные узелки локализуются в синусах Вальсальвы (*стрелка*). Обратите внимание, что области комиссур не сливаются в отличие от ревматического аортального стеноза (*см.* рис. 12.24Д). **(Б)** Кальцинированный стеноз врожденно двухстворчатого аортального клапана. Одна створка имеет частичное сращение по центру, называемое гребнем (*стрелка*). **(В, Г)** Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана: отложение кальция (*стрелки*) у основания передней створки митрального клапана (вид со стороны левого предсердия) **(В)**; рассеченный миокард **(Г)**.

к ишемии в результате сниженной микрососудистой перфузии, часто осложненной коронарным атеросклерозом, поэтому возможно развитие стенокардии. Могут оказаться нарушенными и систолическая, и диастолическая функции миокарда; в конечном счете развиваются сердечная декомпенсация и ХСН.

Для пациентов с аортальным стенозом в отсутствие симптомов прогноз отличный. Однако появление начальных симптомов (стенокардии, ХСН или обмороков) при аортальном стенозе указывает на сердечную декомпенсацию с плохим прогнозом: ≈ 50% пациентов со стенокардией умирают в течение 5 лет, а 50% с ХСН — в течение 2 лет, если не проведена хирургическая замена клапана. При аортальном стенозе с тяжелыми симптомами терапевтические методы неэффективны.

Кальцинированный аортальный стеноз врожденно двухстворчатого клапана

Двухстворчатый аортальный клапан является наиболее частым пороком сердечно-сосудистой системы у человека при частоте встречаемости в популяции ≈ 1% [71]. В раннем периоде жизни двухстворчатый аортальный клапан обычно не сопровождается осложнениями, но позднее развиваются такие осложнения, как аортальный стеноз, регургитация, инфекционный эндокардит, расширение и/или расслоение стенки аорты. Двухстворчатый аортальный клапан предрасположен к прогрессирующему дегенеративному кальцинозу, возникающему и в клапанах с нормальной анатомией (*см.* рис. 12.22Б). Двухстворчатый аортальный клапан ответствен за ≈ 50% случаев аортального стеноза у взрослых [72]. Двухстворчатый аортальный клапан обычно сопровождают структурные аномалии стенки аорты (даже если клапан обеспечивает нормальную гемодинамику), которые могут потенцировать расширение или расслоение аорты (*см.* далее). Недавно полученные данные подтверждают прежние сообщения о семейных случаях двухстворчатого аортального клапана и аномалий, препятствующих оттоку крови из левого желудочка, и их связи с другими пороками сердечно-сосудистой системы [73].

У врожденно двухстворчатого аортального клапана есть только две функционирующие створки, обычно разной величины, причем бóльшая имеет срединный гребень (или шов), возникший в результате неполного комиссурального разделения створок в период развития. Реже створки имеют одинаковую величину, тогда гребень отсутствует. Гребень часто служит основным местом отложения солей кальция. В случае стеноза клиническое течение поражения сходно с описанным ранее для кальцинированного аортального стеноза. Клапан, ставший двухстворчатым вследствие деформации (например, при ревматическом пороке клапана), имеет слившуюся комиссуру и объединенную створку, которая в 2 раза больше оставшейся створки. Функция двухстворчатого аортального клапана может быть нарушена из-за расширения аорты, пролапса клапана или инфекционного эндокардита. У пациентов с врожденно двухстворчатым аортальным клапаном митральный клапан, как правило, не поражен.

Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана

Кальций при дегенеративном кальцинозе может откладываться в фиброзном кольце митрального клапана. При макроскопическом исследовании обнаруживают твердые депозиты неправильной формы, иногда с изъязвленными узелками толщиной 2–5 мм, расположенными вне створок (*см.* рис. 12.22В, Г). В целом процесс не нарушает функцию клапана и не проявляется клинически. В редких случаях кальциноз фиброзного кольца митрального клапана может вызывать регургитацию (препятствуя физиологическому сокращению фиброзного кольца), стеноз (нарушая раскрытие створок клапана), аритмию, а иногда и внезапную смерть в результате накопления отложений кальция в структурах атриовентрикулярной проводящей системы. Кальцинозные узелки могут служить местом образования тромбов, способных превращаться в эмболы, поэтому пациенты с кальцинозом фиброзного кольца митрального клапана имеют повышенный риск инсульта. Кроме того, кальцинозные узелки могут стать очагом инфекционного эндокардита. Крупные отложения кальция иногда можно увидеть при ЭхоКГ или на рентгенограмме грудной клетки в виде отдельных кольцеобразных затемнений. Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана чаще встречается у женщин старше 60 лет и индивидов с пролапсом митрального клапана (*см.* далее) или повышенным давлением в левом желудочке (при артериальной гипертензии, аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

При пролапсе митрального клапана одна или обе створки клапана во время систолы «провисают», смещаясь ретроградно в левое предсердие [74]. В этом случае основное гистологическое изменение тканей называют *миксоматозной дегенерацией*. В США пролапс митрального клапана имеют ≈ 3% взрослого населения. Наиболее часто этот порок обнаруживают случайно при физикальном обследовании (особенно у молодых женщин). В очень небольшом количестве наблюдений пролапс митрального клапана вызывает серьезные осложнения.

Морфология. Характерное анатомическое изменение при пролапсе митрального клапана заключается в пролабировании межхордальных участков или частей створок митрального клапана в левое предсердие (рис. 12.23А–В). Пораженные створки часто увеличены по площади, утолщены и сверхэластичны. Связанные с ними сухожильные хорды могут быть удлиненными, истонченными, иногда происходит их разрыв. Фиброзное кольцо митрального клапана может быть расширено. Возможно также поражение трикуспидального, аортального клапанов и клапана легочной артерии. При гистологическом исследовании обнаруживают истончение коллагенового фиброзного слоя створок, от которого зависит их структурная целостность, сопровождающееся утолщением губчатого слоя с отложением мукоидного (миксоматозного) вещества (*см.* рис. 12.23Д). Вторичные изменения отражают стрессовое воздей-

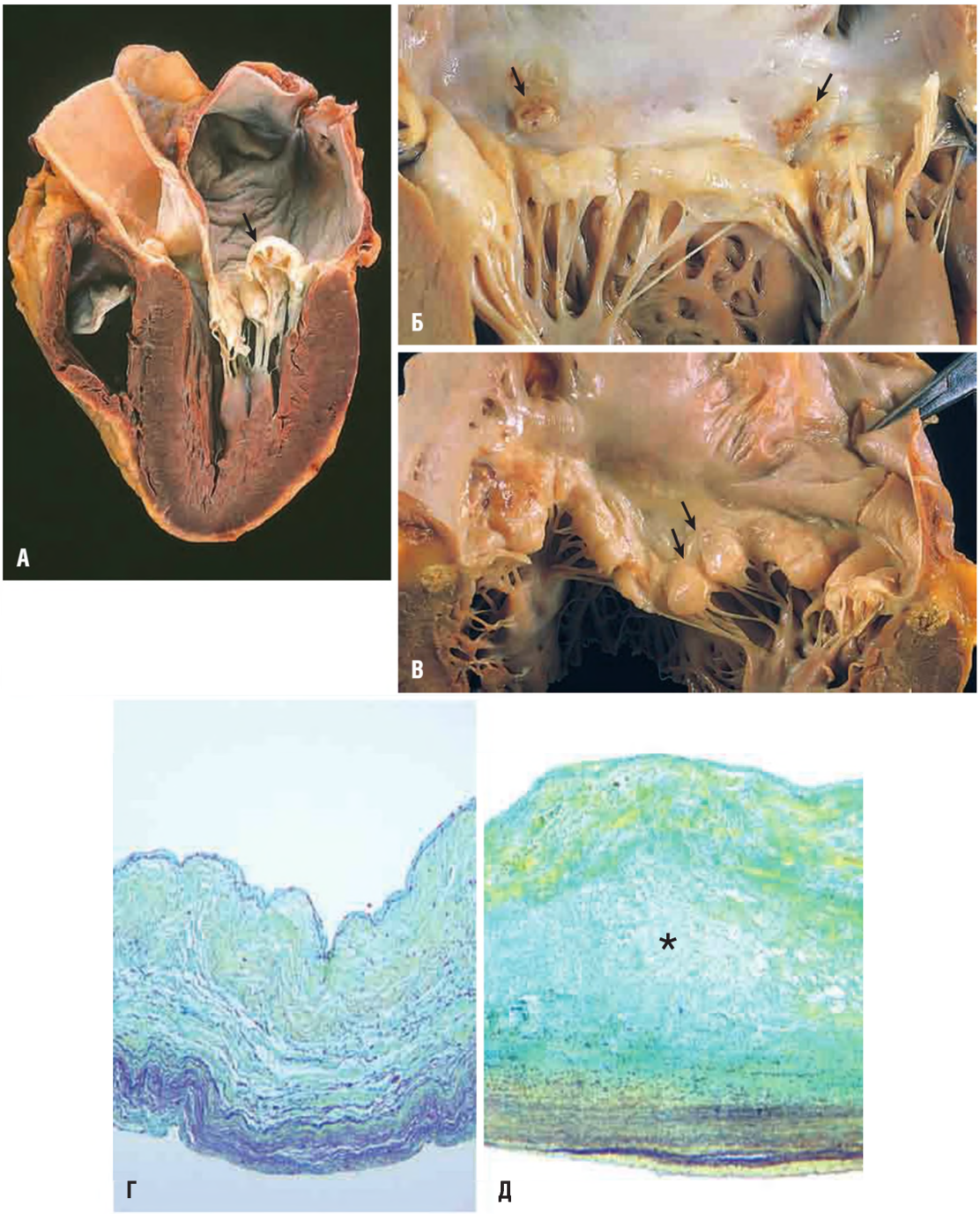


РИС. 12.23 Миксоматозная дегенерация митрального клапана. **(А)** Срез по длинной оси левого желудочка (на снимке он справа). Виден пролапс задней створки митрального клапана в левое предсердие (*стрелка*). **(Б)** Открытый митральный клапан. На задней створке видны тромботические бляшки на участках контакта створки с левым предсердием (*стрелки*). **(В)** Митральный клапан с выраженным изменением створки (*стрелки*) внезапно умершего пациента. Нормальный **(Г)** и миксоматозный **(Д)** митральный клапан (окрашивание по Мовату; коллаген окрашивается в желтый цвет, эластин — в черный, протеогликаны — в синий). В миксоматозных клапанах коллаген фиброзной ткани рыхлый и неорганизованный, протеогликаны (*) откладываются в губчатом слое, эластин в предсердии не организован [William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN — А; Rabkin E, et al.: Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. Circulation 104:2525–2532, 2001 — Г, Д].

ствие, которому подвергаются створки, и возникшие в результате этого повреждения: (1) фиброзное утолщение створок клапана, особенно в месте их смыкания; (2) линейное фиброзное утолщение поверхности эндокарда левого желудочка в местах, подвергающихся ударам или трению аномально длинных сухожильных хорд; (3) утолщение пристеночного эндокарда левого желудочка или предсердия в результате трения пролабирующих створок, обладающих чрезмерной подвижностью; (4) тромбы на предсердной поверхности створок или стенке предсердия; (5) очаги кальцификации в основании задней митральной створки. Умеренная миксоматозная дегенерация митрального клапана может возникать вторично по отношению к регургитации

другой этиологии (например, при ишемической дисфункции).

Патогенез. Причина ослабления створок клапана и связанных с ними структур в большинстве случаев неизвестна. В редких наблюдениях пролапс митрального клапана ассоциируется с наследственными нарушениями соединительной ткани, включая синдром Марфана, обычно возникающий в результате мутаций фибриллина-1 (FBN-1) (*см.* главу 5). Дефекты FBN-1 изменяют взаимодействие клетка–матрикс, а также нарушают регуляцию TGF-β-сигнализации [75]. Следует отметить, что у генетически модифицированных мышей с мутантный FBN-1 развитие пролапса митрального клапана удавалось предотвратить с помощью ингибиторов TGF-β [76]. Этот факт подтверждает, что избыток TGF-β способен вызвать характерные структурные нарушения и миксоматозные изменения. Имеет ли спорадический пролапс митрального клапана сходный механизм развития, неизвестно. В результате генетического анализа сцепления также было установлено, что гены, ответственные за аутосомно-доминантные формы пролапса митрального клапана, картируются в нескольких других геномных локусах и могут контролировать ремоделирование ВКМ клапанов [77].

Клинические признаки. У большинства индивидов с диагнозом «пролапс митрального клапана» симптомы отсутствуют и заболевание обнаруживают случайно при физикальном обследовании, выслушивая щелчок в середине систолы. Диагноз подтверждают с помощью ЭхоКГ. Митральная регургитация также ассоциируется с систолическим шумом. Некоторые пациенты жалуются на повышенную утомляемость, диспноэ и боль в груди, имитирующую стенокардию. У большинства пациентов с пролапсом митрального клапана симптомы отсутствуют, но в ≈ 3% случаев развивается, как правило, одно из серьезных осложнений: (1) инфекционный эндокардит; (2) недостаточность митрального клапана, иногда с разрывом сухожильных хорд; (3) инсульт или другой системный инфаркт в результате тромбоэмболии; (4) аритмии (как желудочковые, так и предсердные).

Риск развития осложнений очень низок у молодых пациентов с отсутствием симптомов, у которых пролапс митрального клапана обнаружен случайно, и более высок у мужчин среднего возраста, пожилых и лиц с аритмией или митральной регургитацией. Пациентам, имеющим симптомы или относящимся к группе высокого риска развития серьезных осложнений, часто выполняют операцию на клапане. В настоящее время пролапс митрального клапана служит наиболее частой причиной хирургической коррекции или замены митрального клапана.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА И РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ревматическая лихорадка — острое мультисистемное воспалительное заболевание, опосредованное иммунологически и возникающее спустя несколько недель после фарингита, вызванного стрептококками группы А [78]. Острый ревматический кардит служит частым проявлением активной фазы ревматической лихорадки и со временем может перейти в хроническую ревматическую болезнь сердца, основным проявлением которой является поражение клапанов.

Ревматическая болезнь сердца характеризуется деформирующим фиброзным поражением клапанов, в частности митральным стенозом, практически единственной причиной которого и служит ревматическая болезнь сердца.

Заболеваемость и летальность при ревматической лихорадке и ревматической болезни сердца за истекшее столетие заметно снизились во многих странах в результате улучшения социально-экономического положения, а также быстрой диагностики и эффективной терапии стрептококкового фарингита. Тем не менее в развивающихся странах и многих перенаселенных, экономически отсталых районах Запада ревматическая болезнь сердца остается существенной проблемой общественного здравоохранения, она диагностирована у ≈ 15 млн людей. Лишь в редких случаях ревматическая лихорадка возникает вследствие стрептококковой инфекции других органов, например кожи.

Морфология. Ключевые патологоанатомические признаки острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца показаны на рис. 12.24. Во время острой ревматической лихорадки очаговые воспалительные изменения обнаруживают во многих тканях. В миокарде возникают *узелки Ашоффа*, состоящие из лимфоцитов (в основном Т-клеток), редких плазматических клеток и крупных активированных макрофагов, называемых *клетками Аничкова* (патогномоничных для ревматической лихорадки). Эти макрофаги имеют избыточное количество цитоплазмы и центрально расположенное ядро круглой или овальной формы, в котором хроматин выглядит как центральная, тонкая, волнистая полоса (*«гусеничные» клетки*). Клетки Аничкова могут становиться многоядерными. При острой ревматической лихорадке диффузное воспаление (панкардит) и узелки Ашоффа можно обнаружить в любой из трех оболочек сердца — перикарде, миокарде или эндокарде.

Воспаление эндокарда и клапанов левых отделов сердца приводит к фибриноидному некрозу, локализующемуся в створках или по ходу сухожильных хорд. Эти поверхностные очаги некроза прикрыты небольшими (1–2 мм) бородавчатыми вегетациями, располагающимися по линии смыкания створок клапана. Наличие вегетаций позволяет отнести ревматическую болезнь сердца к небольшой группе заболеваний, при которых на клапане образуются вегетации (рис. 12.25). Субэндокардиальные поражения, возможно усугубляемые ударами струи крови при регургитации, могут индуцировать неравномерное утолщение, обычно наблюдаемое в левом предсердии, — *бляшки Мак-Каллума*. Кардинальные анатомические изменения митрального клапана при хронической ревматической болезни сердца — утолщение створок клапана, слияние комиссур и утолщение и слияние сухожильных хорд (*см.* рис. 12.24Г). При хронической форме болезни митральный клапан вовлекается в патологический процесс практически всегда. Изолированное поражение митрального клапана наблюдается в 65–70% случаев, а в остальных ему сопутствует поражение аортального клапана.

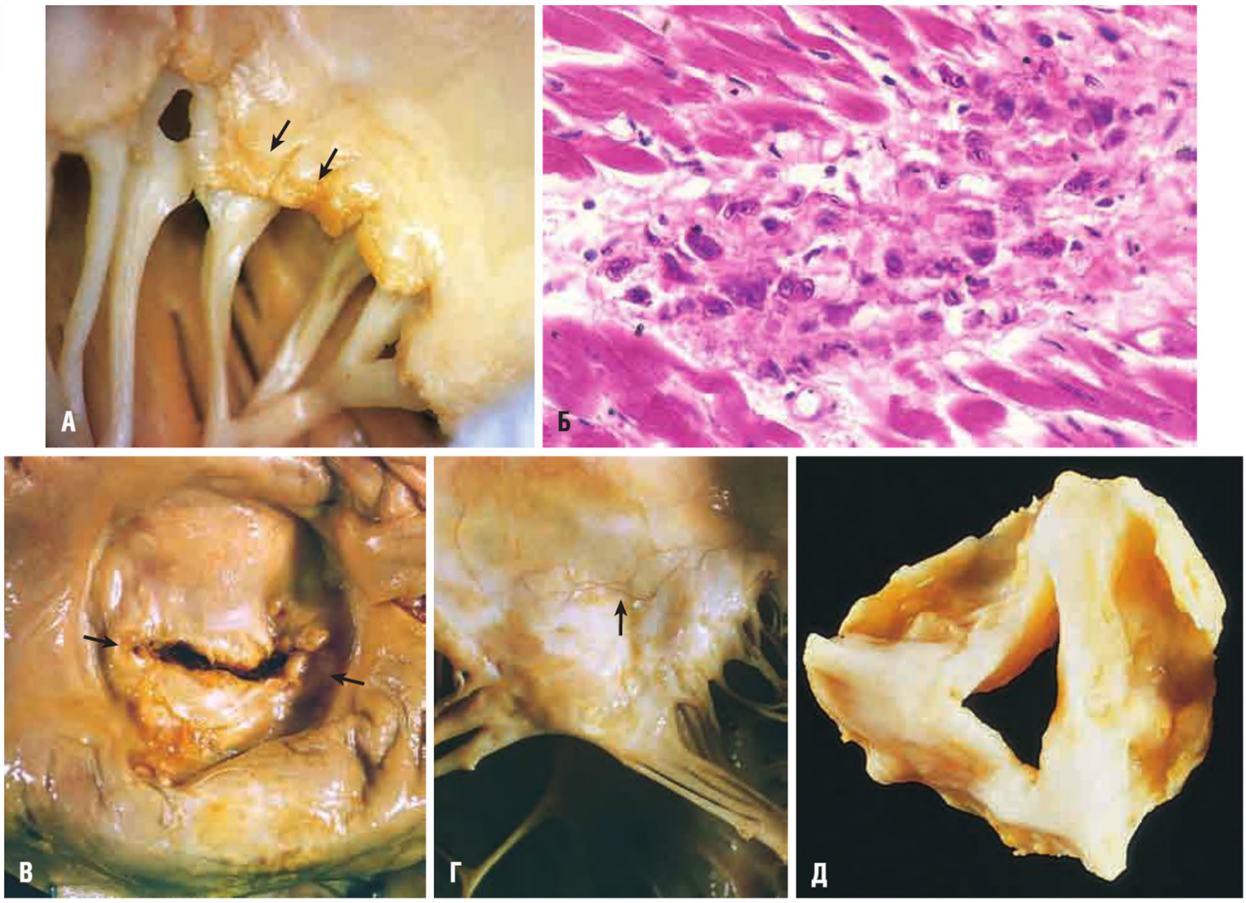


РИС. 12.24 Острая и хроническая ревматическая болезнь сердца. **(А)** Острый ревматический митральный вальвулит, присоединившийся к хронической ревматической болезни сердца. Небольшие бородавчатые вегетации видны по линии смыкания створок митрального клапана (*стрелки*). Предыдущие эпизоды ревматического вальвулита вызвали фиброзное утолщение и слияние сухожильных хорд. **(Б)** Микроскопическая картина узелков Ашоффа у пациента с острым ревматическим кардитом. В интерстиции миокарда присутствует ограниченный участок некроза кардиомиоцитов со скоплением мононуклеарных воспалительных клеток, включая некоторое количество крупных макрофагов с хорошо заметными ядрышками и двухъядерные макрофаги. **(В, Г)** Митральный стеноз с диффузным фиброзным утолщением, деформацией створок клапана и слиянием комиссур (*стрелки*) **(В)** и утолщением сухожильных хорд **(Г)**, обратите внимание на реваскуляризацию передней митральной створки (*стрелка*) **(Г)**. **(Д)** Ревматический аортальный стеноз. Видны утолщение и деформация створок со слиянием комиссур [Schoen FJ, St. John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967 — Д].

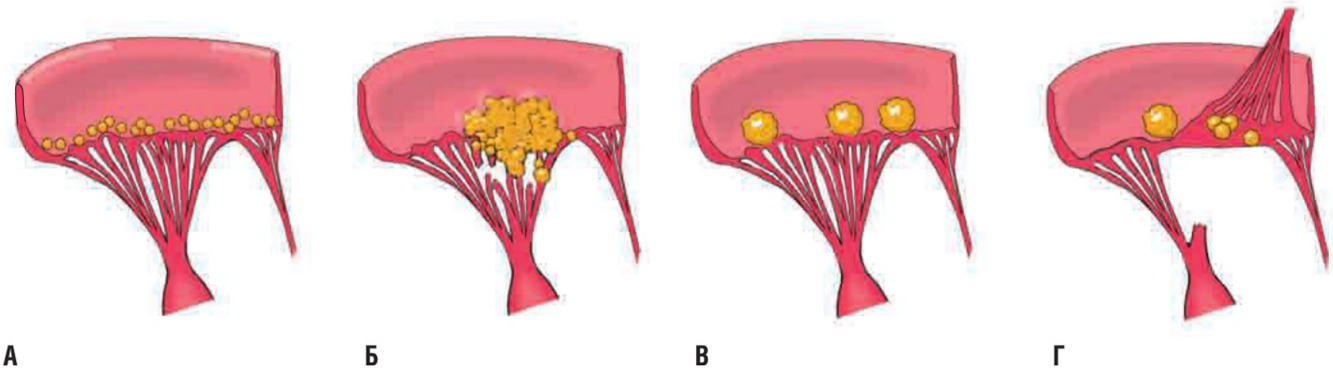


РИС. 12.25 Сравнение четырех основных форм бородавчатого эндокардита. **(А)** Ревматическая лихорадка при ревматической болезни сердца отличается формированием небольших бородавчатых вегетаций по линии смыкания створок клапана. **(Б)** Для инфекционного эндокардита характерны крупные, неправильной формы вегетации, которые могут распространяться на хорды (*см.* рис. 12.26). **(В)** При небактериальном тромботическом эндокардите обычно образуются небольшие вегетации по линии смыкания створок. Вегетации могут быть единичными или множественными (*см.* рис. 12.27). **(Г)** Вегетации при эндокардите Либмана–Сакса имеют разную величину, располагаясь на одной или обеих сторонах створок клапана.

Патология трикуспидального клапана встречается нечасто, а клапана легочной артерии — лишь в редких случаях.

Поскольку кальцинированный аортальный стеноз становится все более распространенным заболеванием (*см.* ранее), а частота ревматической болезни сердца снижается, ревматический аортальный стеноз в настоящее время составляет менее 10% случаев приобретенного аортального стеноза. Кальцификация створок и фиброзные перемычки между комиссурами клапана формируют стеноз в форме рыбьего рта или пуговичной петли.

При выраженном митральном стенозе левое предсердие расширяется и может стать местом образования в предсердном ушке или вдоль стенки предсердия пристеночных тромбов, которые могут стать причиной эмболии. Длительный венозный застой в легких индуцирует изменения сосудов и ткани легких и со временем приводит к гипертрофии правого желудочка. При изолированном митральном стенозе левый желудочек обычно не поражается. Во время гистологического исследования створок митрального клапана обнаруживают острое воспаление, диффузный фиброз и неоваскуляризацию, которые нарушают изначально слоистую и бессосудистую структуру створок.

У пациентов с хронической ревматической болезнью сердца в образцах ткани, полученных при хирургической операции или аутопсии, узелки Ашоффа обнаруживают редко, т.к. между началом патологического процесса и развитием нарушений проходит длительное время.

Патогенез. Острая ревматическая лихорадка — результат иммунного ответа на стрептококки группы А, перекрестно реагирующие с тканями организма-хозяина. Установлено, что антитела к М-белку стрептококков перекрестно реагируют с собственными антигенами сердца. Кроме того, Т-клетки CD4+, специфичные к пептидам стрептококка, также взаимодействуют с белками сердца и продуцируют цитокины, активирующие макрофаги (последние обнаруживают в узелках Ашоффа). Таким образом, ткани сердца повреждаются в результате действия антител и опосредованных Т-клетками реакций (*см.* главу 6).

Клинические признаки. Ревматическая лихорадка имеет несколько признаков: (1) мигрирующий полиартрит с поражением крупных суставов; (2) панкардит; (3) подкожные узелки; (4) кольцевидная эритема кожи; (5) хорея Сиденгама (неврологическое расстройство, характеризующееся непроизвольно быстрыми, бесцельными движениями). Диагноз «ревматическая лихорадка» ставят на основе *критериев Джонса* — данных анамнеза о предшествующей инфекции, вызванной стрептококками группы А, с присутствием 2 из 5 перечисленных основных признаков или 1 основного и 2 неосновных признаков (лихорадка, артралгия и повышенный уровень реагентов острой фазы воспаления в крови) [80].

Острая ревматическая лихорадка обычно манифестирует в период от 10 сут до 6 нед после фарингита, вызванного стрептококками группы А, у ≈ 3% инфицированных пациентов. Наиболее часто заболевают дети в возрасте 5–15 лет, иногда острая ревматическая лихорадка наблюдается у взрослых и пожилых.

В начале заболевания стрептококк из глотки выделить не удается, но антитела к одному или нескольким ферментам стрептококка, например стрептолизину О или ДНКазе В, определяются в сыворотке крови большинства пациентов с ревматической лихорадкой.

Доминирующие клинические проявления — кардит и артрит, причем артрит чаще возникает у взрослых, чем у детей. К клиническим признакам *острого кардита* относят шум трения перикарда, ослабление тонов сердца, тахикардию и аритмию. Миокардит индуцирует расширение сердца, которое может привести к вторичной недостаточности митрального клапана или даже сердечной недостаточности. Около 1% пациентов умирают от молниеносной (фульминантной) ревматической лихорадки.

Артрит в типичных случаях начинается с мигрирующего полиартрита в сочетании с лихорадкой: крупные суставы один за другим становятся болезненными и опухают. Такое состояние сохраняется несколько дней, а затем спонтанно проходит, не оставляя последствий.

После первой атаки заболевания наблюдается повышенная склонность к его реактивации при последующей фарингеальной инфекции, и при каждой повторной атаке наблюдаются те же проявления. Поражение клапанов постепенно прогрессирует. Турбулентность потока крови, индуцированная деформацией клапанов, приводит к развитию фиброза. Клинические проявления отмечаются спустя годы и даже десятки лет после начального эпизода ревматической лихорадки и зависят от пораженного клапана. Кроме различных сердечных шумов, гипертрофии, расширения сердца и сердечной недостаточности, у лиц с хронической ревматической болезнью сердца могут присутствовать аритмии (особенно фибрилляция предсердий при митральном стенозе), тромбоэмболические осложнения и инфекционный эндокардит (*см.* далее). Долгосрочный прогноз существенно варьирует. Хирургическое восстановление или замена пораженного клапана протезом значительно улучшили прогноз для пациентов с ревматической болезнью сердца.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит — тяжелая инфекция, характеризующаяся колонизацией или инвазией клапанов сердца либо пристеночного эндокарда различными микроорганизмами [81]. Это приводит к образованию *вегетаций*, состоящих из тромботического детрита и колоний микроорганизмов. Вегетации часто ассоциируются с деструкцией подлежащей ткани сердца. Инфицированными могут быть аорта, другие кровеносные сосуды, а также аневризмы и протезный материал. Инфекцию могут вызвать грибы и различные микроорганизмы, но в большинстве случаев возбудителями являются бактерии (*бактериальный эндокардит*). Существенное значение имеют своевременная диагностика и эффективная терапия инфекционного эндокардита.

Выделяют две клинические формы инфекционного эндокардита — острую и подострую. Такое деление от-

ражает степень тяжести и скорость развития заболевания, определяемые вирулентностью инфицирующего микроорганизма и наличием (или отсутствием) уже существующей болезни сердца.

Острый инфекционный эндокардит возникает, как правило, вследствие инфицирования высоковирулентными микроорганизмами, приводящего к некротизирующим, язвенным и деструктивным поражениям. Эти инфекции с трудом поддаются лечению антибиотиками, поэтому необходимо хирургическое вмешательство. Многие пациенты с инфекционным эндокардитом умирают в течение нескольких дней или недель, несмотря на лечение.

При *подостром инфекционном эндокардите* возбудители обладают меньшей вирулентностью и вызывают вначале бессимптомно развивающуюся инфекцию с менее выраженными повреждениями ткани клапана, чем при остром варианте патологии. Подострый инфекционный эндокардит может длиться несколько недель или месяцев, и антибиотикотерапия часто бывает успешной.

Этиология и патогенез. Инфекционный эндокардит может развиться и на здоровых клапанах, особенно если возбудитель обладает высокой вирулентностью, но к этой форме инфекции предрасполагают разнообразные аномалии сердца или сосудов. В прежние годы основным предшествующим заболеванием была ревматическая болезнь сердца, но в настоящее время инфекционный эндокардит чаще развивается на фоне пролапса митрального клапана, дегенеративного стеноза клапана, двухстворчатого аортального клапана (с кальцинозом или без), после имплантации искусственных клапанов, а также при врожденных пороках сердца [82].

Возбудители заболевания довольно разнообразны. Эндокардит нативных, но поврежденных или аномальных клапанов в 50–60% случаев вызывает *S. viridans*, представитель нормальной микрофлоры полости рта. Более вирулентный *S. aureus*, обычно присутствующий на коже, способен инфицировать и изначально здоровые, и аномальные клапаны (10–20%). *S. aureus* служит основной причиной инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов.

В остальных случаях возбудителями являются энтерококки и бактерии группы HACEK (аббревиатура из названий родов ***H**aemophilus*, ***A**ctinobacillus*, ***C**ardiobacterium*, ***E**ikenella*, ***K**ingella*) — комменсалы полости рта. Эндокардит, ассоциированный с искусственным клапаном, чаще вызывают коагулазоотрицательные стафилококки (например, *S. epidermidis*). Другими возбудителями эндокардита могут быть грамотрицательные бактерии и грибы. В 10–15% случаев эндокардита выделить возбудитель из крови не удается (*культуронегативный эндокардит*).

К факторам, предрасполагающим к развитию эндокардита, в первую очередь относят те, которые вызывают бактериемию. Источником заражения могут быть инфекции, локализующиеся в различных областях организма, стоматологические и хирургические процедуры, загрязненные иглы, неоднократно используемые для внутривенных инъекций, или кажущиеся безобидными повреждения эпителиальных барьеров кишечника, полости рта или кожи. Риск инфицирования при наличии предрасполагающих факторов (например, аномалий клапанов, условий, способствующих возникновению бактериемии) может быть снижен профилактическим применением антибиотиков.

Морфология. Отличительным признаком инфекционного эндокардита служит присутствие на клапанах сердца рыхлых, крупных, потенциально деструктивных патологических *вегетаций*, содержащих фибрин, воспалительные клетки и бактерии или другие микроорганизмы (рис. 12.26; *см.* рис. 12.25Б).

Наиболее часто инфекция локализуется на аортальном и митральном клапанах, хотя в процесс могут быть вовлечены все клапаны правых отделов сердца, особенно при внутривенном введении наркотических средств. Вегетации могут быть одиночными или множественными, располагаться на одном или нескольких клапанах. Иногда вегетации проникают в подлежащий миокард, тогда образуется *абсцесс фиброзного кольца*, или *паравальвулярный абсцесс*. В любой момент от вегетаций могут отделиться эмболы. Поскольку в них нередко содержится большое количество вирулентных микроорганизмов, абсцессы часто развиваются в участках, где эмболы оседают, приводя к осложнениям, например септическим инфарктам или микотическим аневризмам.

Вегетации при *подостром эндокардите* возникают на фоне менее выраженной деструкции клапанов, чем при остром эндокардите, хотя различия между двумя формами могут быть незначительны. При микроскопическом исследовании вегетаций в случае подострого эндокардита часто обнаруживают грануляционную ткань — маркер процесса заживления. Со временем могут формироваться фиброз, кальциноз и хронический воспалительный инфильтрат.

Клинические признаки. Лихорадка — основной клинический признак инфекционного эндокардита. Острый эндокардит отличается бурным началом с лихорадкой, ознобом, слабостью и повышенной утомляемостью. Иногда лихорадка может быть слабой или отсутствовать, особенно у пожилых лиц. В таком случае инфекционный эндокардит проявляется повышенной утомляемостью, снижением массы тела и синдромом, напоминающим грипп. Осложнения инфекционного эндокардита обычно возникают в первые несколько недель заболевания и могут быть иммуноопосредованными. Примером служит гломерулонефрит, обусловленный отложением комплекса антиген–антитело (*см.* главу 20). Сердечные шумы из-за нового дефекта клапанов или предсуществующей аномалии выслушиваются у 90% пациентов с инфекционным эндокардитом левых отделов сердца.

Диагностические критерии инфекционного эндокардита, называемые *критериями Дьюка* (табл. 12.8), позволяют стандартизованно выявлять лиц с инфекционным эндокардитом. При этом следует учитывать предрасполагающие факторы, результаты физикального обследования, выделение культуры возбудителя из крови, данные ЭхоКГ и лабораторных исследований [83]. Ранняя диагностика и эффективная терапия практически устраняют некоторые клинические

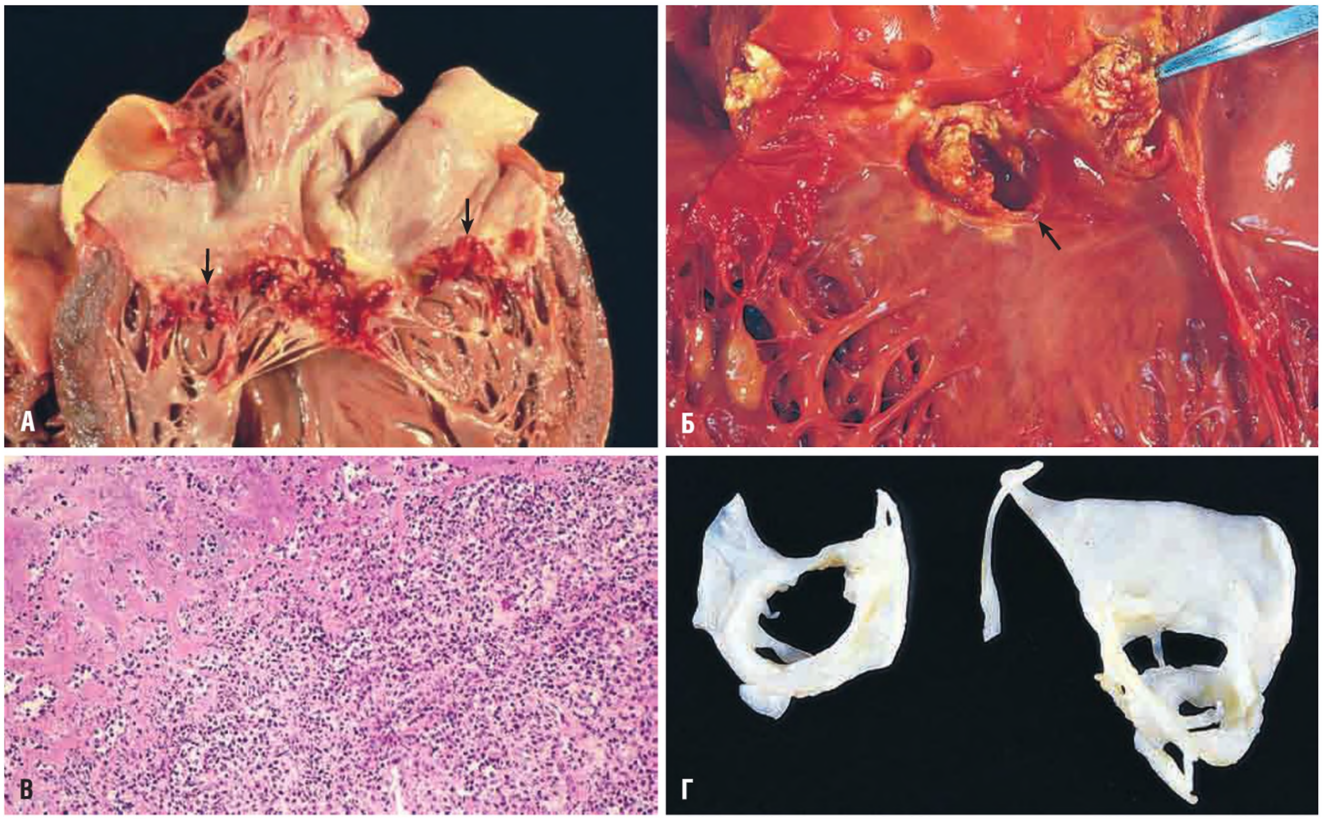


РИС. 12.26 Инфекционный эндокардит. **(А)** Эндокардит митрального клапана (подострый, вызванный *Streptococcus viridans*). Видны крупные, рыхлые вегетации (*стрелки*). **(Б)** Острый эндокардит врожденно двухстворчатого аортального клапана (вызванный *Staphylococcus aureus*) со значительной деструкцией створок и перивальвулярным абсцессом (*стрелка*). **(В)** Гистологическая картина вегетаций при эндокардите с обилием воспалительных клеток и фибрина. Бактерии выявлены с помощью окрашивания ткани по Граму. **(Г)** Неактивный эндокардит (заживление): деструкция митрального клапана без наличия вегетаций [Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic heart valves. Hum Pathol 18:558, 1987 — В].

проявления длительного инфекционного эндокардита, например микротромбоэмболию (проявляющуюся точечными кровоизлияниями в ногтевое ложе), эритематозные либо геморрагические безболезненные повреждения на ладонях или подошвах (*высыпания Джейнуэя*), подкожные узелки в подушечках пальцев (*узелки Ослера*) и геморрагии в сетчатку (*пятна Рота*).

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ВЕГЕТАЦИИ

Неинфекционные (асептические) вегетации образуются при небактериальном тромботическом эндокардите и эндокардите, развивающемся при СКВ, названном *эндокардитом Либмана–Сакса* (*см.* далее).

Небактериальный тромботический эндокардит

Небактериальный тромботический эндокардит характеризуется отложением мелких асептических тромбов на створках клапанов сердца (рис. 12.27; *см.* рис. 12.25В). Одиночный или множественные узелки размером 1–5 мм располагаются по линии смыкания створок. Гистологическое исследование показывает, что они состоят из небольших тромбов, слабо прикрепленных к клапану. Вегетации не обладают инвазивными свойствами и не вызывают воспалительной реакции, однако могут стать источником системных эмболов, вызывающих инфаркты головного мозга, сердца и других органов.

Небактериальный тромботический эндокардит часто возникает у ослабленных, истощенных пациентов, например со злокачественной опухолью или сепсисом, поэтому раньше такой эндокардит называли *марантическим эндокардитом* (греч. marantikos — иссушающий, истощающий). Небактериальный тромботический эндокардит нередко сопровождается тромбозом глубоких вен, легочной эмболией или другими поражениями, обусловленными системной гиперкоагуляцией (*см.* главу 4). Существует выраженная связь с муцинозной аденокарциномой, что, вероятно, обусловлено прокоагулянтными эффектами образуемого опухолью муцина или тканевого фактора. Небактериальный тромботический эндокардит может быть компонентом мигрирующего тромбофлебита (*синдрома Труссо*) (*см.* главы 4, 7). Травма эндокарда, например постоянным катетером, является предрасполагающим фактором. Тромботическое поражение клапанов и эндокарда правых отделов сердца часто наблюдается по ходу катетера Свана–Ганца, введенного в легочную артерию.

ТАБЛИЦА 12.8 Диагностические критерии инфекционного эндокардита (критерии Дьюка)*

Патоморфологические критерии

Микроорганизмы, выращенные в культуре или обнаруженные при гистологическом исследовании в вегетациях, эмболы из вегетаций или внутрисердечный абсцесс

Гистологическое подтверждение активного эндокардита в вегетациях или внутрисердечный абсцесс

Клинические критерии

Основные

Положительный посев из крови культуры характерных микроорганизмов или неоднократный положительный посев нехарактерных микроорганизмов

Идентификация при ЭхоКГ связанных с нативным клапаном или протезом вегетаций либо абсцесса или частичного отрыва протеза

Дефект клапана (регургитация)

Дополнительные

Предрасполагающая патология сердца или внутривенное введение лекарственных средств

Лихорадка

Сосудистые поражения, включая артериальные петехии, подногтевые геморрагии, эмболы, септические инфаркты, микотическую аневризму, внутричерепную геморрагию, высыпания Джейнуэя†

Иммунологические феномены, в т.ч. гломерулонефрит, узелки Ослера§, пятна Рота£, ревматоидный фактор

Микробиологические данные, включая однократное выделение в культуре нехарактерных микроорганизмов

Данные ЭхоКГ, совместимые с возможностью эндокардита, но не доказывающие его присутствие, включая усиление или изменение предсуществующих шумов в сердце

* Диагноз «эндокардит» ставят на основании патологических или клинических критериев. Если используют клинические критерии, для диагноза «эндокардит» необходимо наличие 2 основных, либо 1 основного и 3 дополнительных критериев, либо 5 дополнительных критериев.

† Высыпания Джейнуэя представляют собой эритематозные или геморрагические безболезненные повреждения на ладонях и подошвах как следствие септической эмболии.

§ Узелки Ослера — это мелкие, болезненные подкожные узелки в подушечках пальцев, сохраняющиеся от нескольких часов до нескольких суток.

£ Пятна Рота представляют собой овальные геморрагии с бледным центром в сетчатке глаза.

ЭхоКГ — эхокардиография.

[Durack DT et al.: Am J Med, 96:200, 1994 and Karchmer AW: In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 1723.]

Эндокардит при системной красной волчанке

Иногда при СКВ развивается вальвулит митрального и трикуспидального клапанов с образованием асептических вегетаций (*эндокардит Либмана–Сакса*). Они представляют собой мелкие (диаметром 1–4 мм) одиночные или множественные разрастания розового цвета, часто имеющие бородавчатый (веррукозный) вид. Вегетации локализуются на нижней поверхности АВ-клапанов, сухожильных хордах, эндокарде предсердий или желудочков. Гистологическое исследование показывает, что вегетации состоят из тонкогранулированного фибринозно-эозинофильного материала, который может содержать тельца (гомогенные остатки ядер, поврежденных антиядерными антителами), которые окрашиваются гематоксилином (*см.* главу 6). Интенсивный вальвулит характеризуется фибриноидным некрозом тканей. Вегетации на створках часто трудно отличить от таковых при инфекционном эндокардите (*см.* рис. 12.25Б). Фиброз и выраженные деформации могут напоминать последствия хронической ревматической болезни сердца, для коррекции поражений клапана необходимо хирургическое вмешательство.

Тромботические поражения клапанов сердца с присутствием асептических вегетаций или редкого фиброзного утолщения наблюдаются при антифосфолипидном синдроме (*см.* главу 4), который также может привести к гиперкоагуляции [84]. Митральный клапан поражается чаще аортального. Регургитация представляет собой типичное функциональное нарушение.

КАРЦИНОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Карциноидная болезнь сердца — кардиальное проявление системного карциноидного синдрома (синдрома, вызванного карциноидными опухолями). Как правило, поражаются эндокард и клапаны правых отделов сердца. Поражения сердца присутствуют у 50% пациентов с карциноидным синдромом, для которого характерны эпизоды гиперемии кожи, судороги, тошнота, рвота и диарея (*см.* главу 17).

Морфология. Поражение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с карциноидным синдромом, заключается в образовании характерных плотных, бляшкообразных фиброзных утолщений эндокарда на внутренней поверхности камер сердца, трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии. Иногда в процесс вовлекаются крупные сосуды правых отделов сердца: нижняя полая вена и легочная артерия (рис. 12.28). Эти утолщения состоят преимущественно из гладкомышечных клеток и немногочисленных коллагеновых волокон, заключенных в матрикс, богатый мукополисахаридами. Эластические волокна в бляшках отсутствуют. Структуры, расположенные под бляшками, остаются интактными.

Хотя механизмы фиброза не изучены, предполагается, что клинические и патоморфологические признаки связаны с образованием карциноидными опухолями разнообразных биологически активных медиаторов, например серотонина (5-гидрокситриптамина), калликреина, брадикинина, гистамина, простагландинов и тахикининов. Уровень серотонина в плазме и экскреция с мочой метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты коррелируют с тяжестью поражения правых отделов сердца.

Ключевые биологически активные медиаторы, высвобождаемые в портальный кровоток карциноидными опухолями кишечника, быстро метаболизируются печенью и не поступают в сердце в значительной концентрации. В связи с этим карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта, дренируемые через систему воротной вены, обычно не индуцируют карциноидную болезнь сердца, если только в печени не присутствуют обширные метастазы, высвобождающие

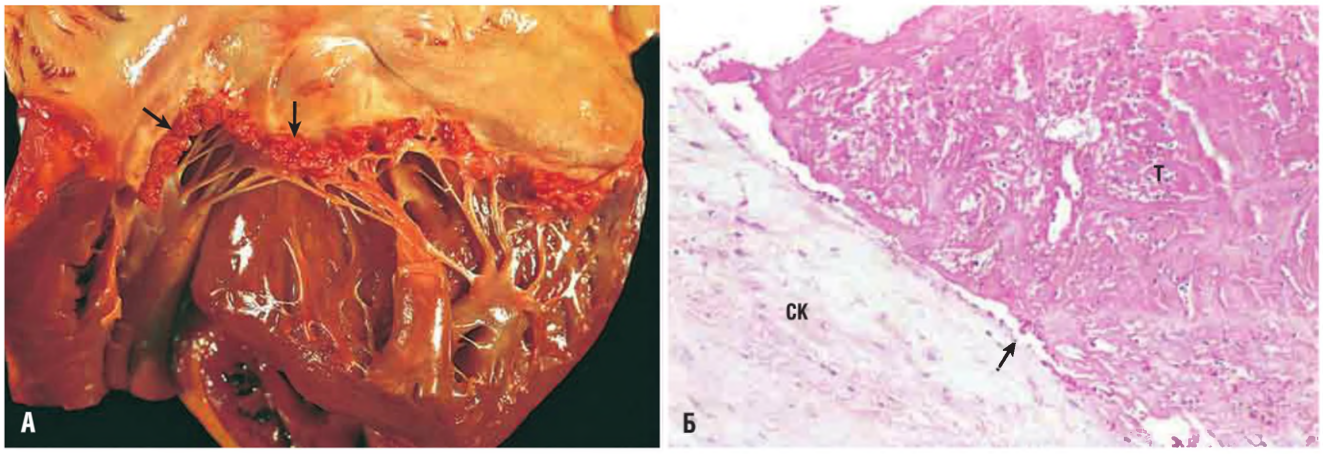


РИС. 12.27 Небактериальный тромботический эндокардит. **(А)** Тромботические вегетации по линии смыкания створок митрального клапана (*стрелки*). **(Б)** Микроскопическая картина небактериального тромботического эндокардита. Виден свежий тромб (Т). Воспаление в тромбе и на створке клапана (СК) практически отсутствует. Тромб непрочно прикреплен к створке (*стрелка*).

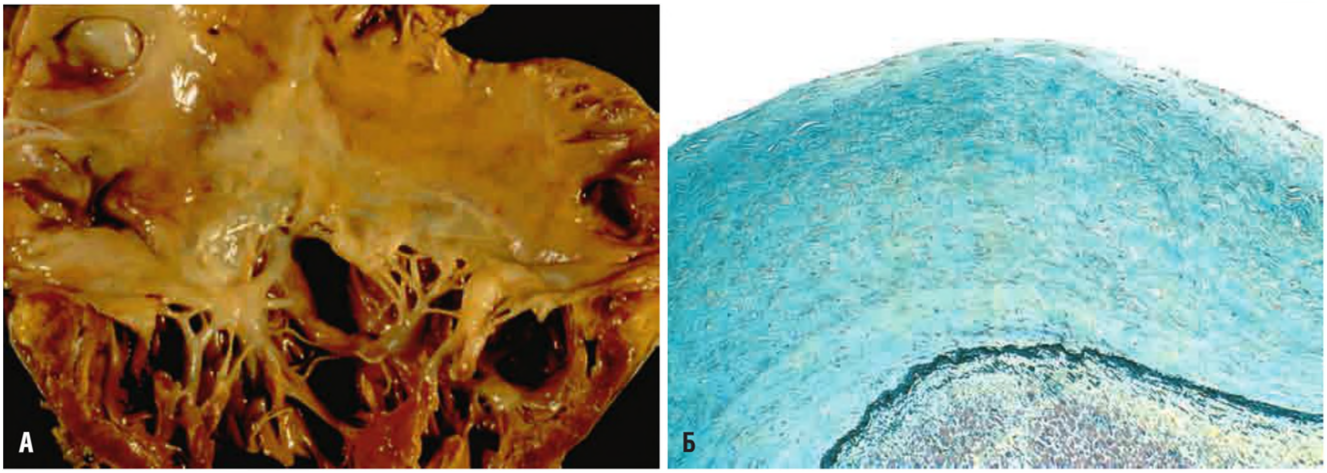


РИС. 12.28 Карциноидная болезнь сердца. **(А)** Характерное фиброзное утолщение эндокарда правого желудочка и трикуспидального клапана. **(Б)** Микроскопическая картина карциноидной болезни сердца с утолщением интимы. Окрашивание по Мовату выявляет эластическую ткань миокарда (черный цвет) под тканью, богатой кислыми мукополисахаридами (сине-зеленый цвет).

соответствующие медиаторы непосредственно в нижнюю полую вену. Тот факт, что патологические изменения ограничены лишь правыми отделами сердца, обусловлен инактивацией серотонина и брадикинина во время их прохождения через легкие моноаминоксидазой, присутствующей в сосудистом эндотелии легких. В отличие от этого первичные карциноидные опухоли органов, венозное дренирование которых не связано с системой воротной вены и венозный дренаж которых осуществляется непосредственно в нижнюю полую вену (например, опухоли яичников и легких), индуцируют карциноидный синдром при отсутствии метастазов в печени.

Наиболее частое проявление карциноидной болезни сердца — недостаточность трикуспидального клапана, вслед за которой возникает недостаточность клапана легочной артерии. Может быстро развиться стеноз клапанов правых отделов сердца, тогда как поражение клапанов левых отделов сердца возможно лишь при особых обстоятельствах, например в случае открытого овального окна с веноартериальным шунтированием или метастазирования опухоли в легкие.

Есть данные, что аномалии клапанов левых отделов сердца, сходные с наблюдаемыми при карциноидном синдроме, развиваются на фоне терапии лекарственными средствами, обладающими серотонинергической активностью, например фенфлурамином (назначаемым для снижения аппетита), метисергидом и эрготамином (назначаемых для лечения приступов мигрени), а также некоторыми препаратами для лечения паркинсонизма [85].

ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Замена поврежденных клапанов сердца протезами — распространенный метод лечения, часто спасающий жизнь больного [86]. Применяют искусственные клапаны двух типов: (1) *механические протезы* различного вида (шаровые, поворотно-дисковые) — жесткие

механические клапаны из искусственного материала, нейтрального для организма человека; (2) *биологические протезы* из химически обработанной ткани животных. Чаще используют аортальный клапан свиньи, сохраненный в разведенном растворе глутаральдегида, а затем помещенный на искусственную основу. Биопротезы обладают гибкостью и функционируют сходно с естественными полулунными клапанами.

У ≈ 60% реципиентов искусственных клапанов в течение 10 лет после операции развиваются серьезные осложнения (табл. 12.9; рис. 12.29) [87]:

- *тромбоэмболические осложнения* связаны либо с локальным тромбозом самого протеза, либо с периферической тромбоэмболией. Это основная проблема механических протезов клапанов (*см.* рис. 12.29А), в связи с которой всем пациентам после протезирования необходимо длительное применение антикоагулянтов. Однако это сопряжено с риском геморрагического инсульта или кровотечений в других областях;
- *инфекционный эндокардит* является серьезным осложнением после замены клапанов. Вегетации при эндокардите, ассоциированном с искусственными клапанами, обычно локализуются на границе протез–ткань и часто вызывают формирование фиброзного кольца, что со временем может привести к образованию паравальвулярной фистулы, если разрушается соединение протеза с окружающей тканью. Кроме того, вегетации могут располагаться непосредственно на створках биопротеза. Основными возбудителями инфекций служат стафилококки, контаминирующие кожу (например, *S. epidermidis*, *S. aureus*), стрептококки и грибы;
- *структурные изменения* редко нарушают функции современных механических протезов, но биопротезы могут утратить свою функцию в результате кальцификации и/или износа (*см.* рис. 12.29Б) [88];
- *другие осложнения*: внутрисосудистый гемолиз, связанный с высоким напряжением сдвига; паравальвулярная фистула, обусловленная прорезыванием фиксирующих швов; обструкция в результате чрезмерного образования фиброзной ткани во время процесса организации шва на протезе.

ТАБЛИЦА 12.9 Осложнения, ассоциированные с искусственными клапанами сердца

Тромбоз, тромбоэмболия
Геморрагия, связанная с применением антикоагулянтов
Инфекционный эндокардит
Структурные нарушения, обусловленные типом клапана: износ, перелом, деформация стоек протеза, отрыв створки, кальцификация
Другие дисфункции: неадекватная фиксация протеза (паравальвулярная регургитация), избыточная репарация (обструкция), диспропорция, гемолиз, сердечный шум

Кардиомиопатии

Термин «кардиомиопатия» (буквально: болезнь миокарда) используют для обозначения болезни сердца, возникающей в результате патологических изменений миокарда [89, 90]. Заболевание миокарда обычно приводит к изменению толщины стенок и размеров камер сердца, а также механической и/или электрической дисфункции. Кардиомиопатии ассоциируются

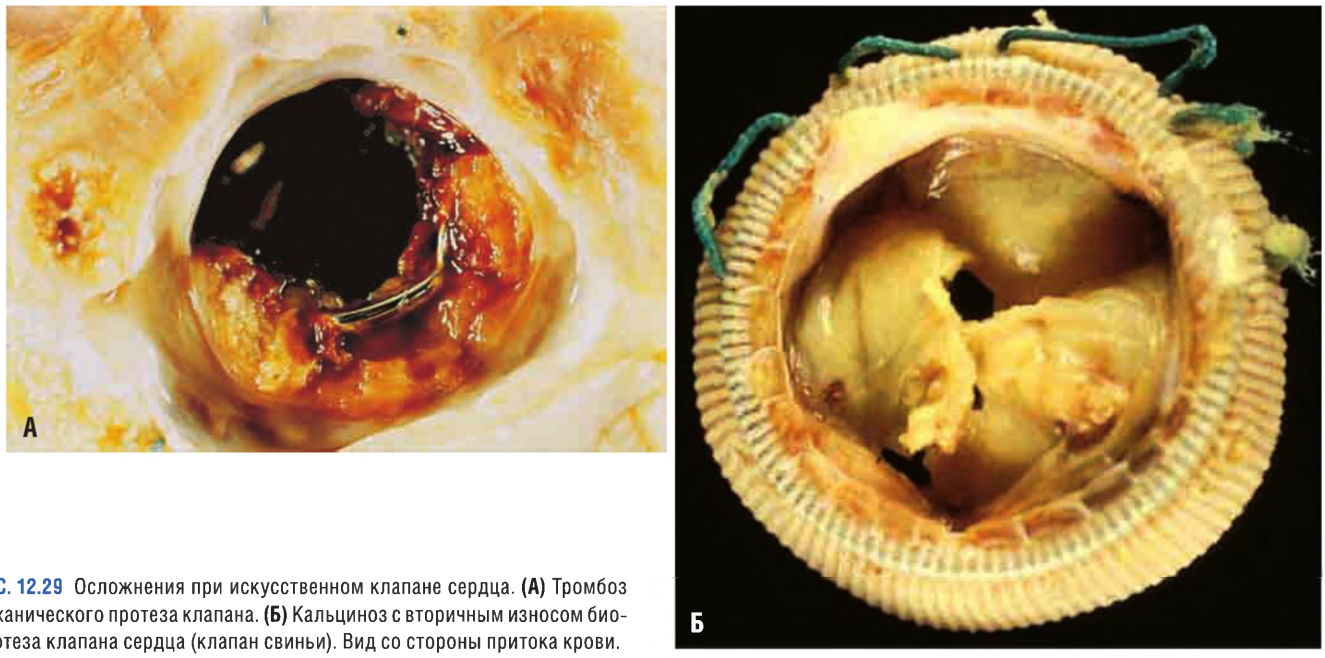


РИС. 12.29 Осложнения при искусственном клапане сердца. **(А)** Тромбоз механического протеза клапана. **(Б)** Кальциноз с вторичным износом биопротеза клапана сердца (клапан свиньи). Вид со стороны притока крови.

со значительной заболеваемостью и смертностью. Хроническая дисфункция миокарда, вторичная по отношению к ишемии, различные аномалии клапанов или гипертензия способны вызвать дисфункцию желудочков (*см.* ранее), но эти состояния не причисляют к кардиомиопатиям.

Клинические проявления этого заболевания либо ограничены сердцем, либо представляют собой часть генерализованного системного поражения. В обеих ситуациях ключевым признаком является дисфункция миокарда. При *первичных кардиомиопатиях* поражение ограничивается преимущественно миокардом, при *вторичных кардиомиопатиях* вовлечение миокарда в патологический процесс является компонентом системного или мультиорганного поражения. В большинстве случаев механизмы, посредством которых некардиальные заболевания приводят к патологии сердца, хорошо изучены, но при некоторых болезнях, например сахарном диабете, патогенез дисфункции миокарда менее ясен [91]. Все более очевидной становится роль генетических факторов [91, 92], о чем речь пойдет далее при рассмотрении основных видов кардиомиопатии.

Кардиомиопатии различной этиологии могут иметь сходную морфологическую картину, поэтому в большинстве случаев установить причину заболевания сложно. Клинический подход основан на выяснении, какой вид кардиомиопатии присутствует в конкретном случае (рис. 12.30; табл. 12.10): (1) *дилатационная кардиомиопатия*; (2) *гипертрофическая кардиомиопатия*; (3) *рестриктивная кардиомиопатия*.

Редкий вид кардиомиопатии — *некомпактность левого желудочка*, характеризующаяся так называемым губчатым миокардом левого желудочка. Эта врожденная аномалия часто ассоциируется с сердечной недостаточностью или аритмиями и другими клиническими симптомами. Некомпактность левого желудочка диагностируют у детей и взрослых как изолированное или связанное с другими врожденными пороками сердца поражение, например с врожденным пороком

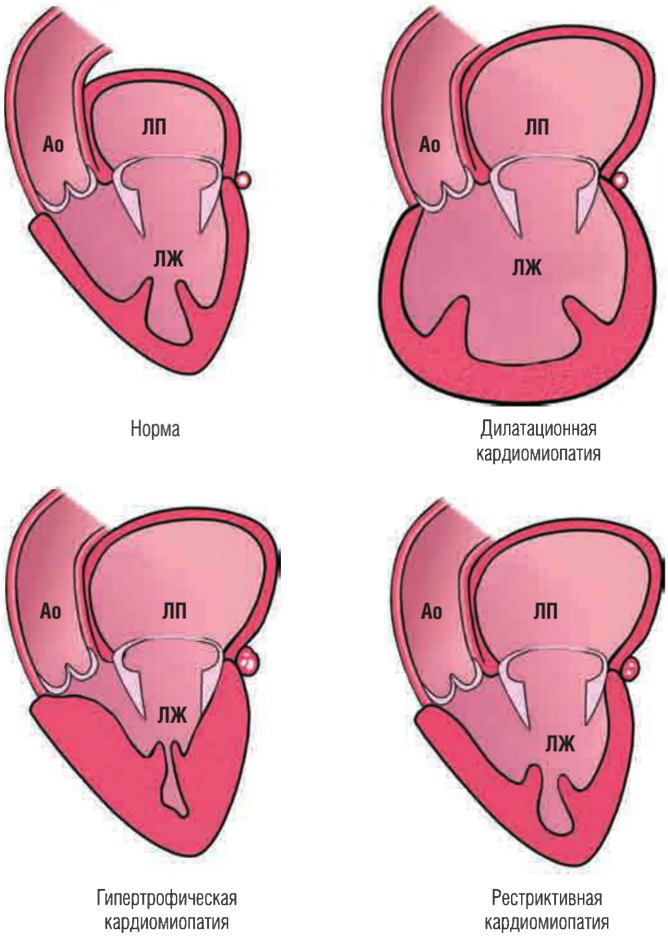


РИС. 12.30 Схематическое изображение трех различных видов кардиомиопатий. Ао — аорта; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие.

сердца синего типа [93]. *Нарушение функций ионных каналов миокарда*, обусловленное мутациями генов, было включено в последнюю классификацию первичных кардиомиопатий (*см.* ранее). *Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия* (*см.* далее) рас-

ТАБЛИЦА 12.10 Виды кардиомиопатии

Вид	Фракция выброса левого желудочка*	Механизм сердечной недостаточности	Причины	Состояния, имитирующие кардиомиопатию
Дилатационная кардиомиопатия	< 40%	Нарушение сократимости (систолическая дисфункция)	Генетические, миокардит, гемохроматоз, хроническая анемия, саркоидоз, злоупотребление алкоголем, прием доксорубицина (адриамицина), воздействие на плод, идиопатические	Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, поражение клапанов сердца, врожденный порок сердца
Гипертрофическая кардиомиопатия	50–80%	Нарушение эластичности (диастолическая дисфункция)	Генетические, атаксия Фридрейха, болезни накопления; возможна у ребенка, рожденного матерью, больной сахарным диабетом	Гипертоническая болезнь, аортальный стеноз
Рестриктивная кардиомиопатия	45–90%	Нарушение эластичности (диастолическая дисфункция)	Амилоидоз, фиброз, индуцированный облучением, идиопатические	Констрикция перикарда

* В норме составляет ≈ 50–65%.

сматривается как вариант дилатационной кардиомиопатии.

Существует ряд гемодинамических вариантов дисфункции миокарда, различающихся по степени тяжести. Часто их клинические признаки схожи между собой. Кроме того, каждый вариант может быть либо идиопатическим, либо обусловленным одной из многих специфических причин (табл. 12.11).

Для диагностики и определения тактики лечения пациентов с болезнью миокарда, а также при обследовании пациента после трансплантации сердца используют *эндомиокардиальную биопсию* [94, 95]. Для этой цели специальное приспособление (*биоптом*) вводят чрезвенозным доступом в правый желудочек и забирают для морфологического исследования небольшой кусочек миокарда межжелудочковой перегородки.

ТАБЛИЦА 12.11 Состояния, ассоциированные с болезнями миокарда

Инфекции сердца
Вирусы
Хламидии
Риккетсии
Бактерии
Грибы
Простейшие
Токсины
Алкоголь
Кобальт
Катехоламины
Монооксид углерода (угарный газ)
Литий
Углеводороды
Мышьяк
Циклофосфамид
Доксорубицин (адриамицин) и даунорубицин
Нарушения метаболизма
Гипертиреоз
Гипотиреоз
Гиперкалиемия
Гипокалиемия
Недостаточность питания (дефицит белков, тиамина и других витаминов)
Гемохроматоз
Нервно-мышечные болезни
Атаксия Фридрейха
Мышечная дистрофия
Врожденные атрофии
Болезни накопления и другие отложения
Синдром Гунтера–Гурлер
Болезнь накопления гликогена
Болезнь Фабри
Амилоидоз
Инфильтративные нарушения
Лейкемия
Карциноматоз
Саркоидоз
Фиброз, индуцированный облучением
Иммунные нарушения
Миокардит (различные формы)
Отторжение после трансплантации

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Термином «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) обозначают вид кардиомиопатии, характеризующийся прогрессирующей дилатацией сердца и систолической дисфункцией, обычно вместе с сопутствующей гипертрофией. Иногда используют термин «застойная кардиомиопатия».

Морфология. При ДКМП сердце, как правило, увеличено (масса часто превышает норму в 2–3 раза), дряблое вследствие расширения всех отделов (рис. 12.31). Пристеночные тромбы — обычное явление и служат источником тромбоэмболии. Первичные изменения клапанов отсутствуют, а *митральная* или *трикуспидальная регургитация* возникает вследствие расширения левого или правого желудочка (*функциональная недостаточность*). Коронарные артерии сужены незначительно, и обструкцией нельзя объяснить степень дисфункции миокарда.

Гистологические изменения при ДКМП неспецифичны и обычно не указывают на природу этиологического агента. Кроме того, тяжесть морфологических изменений не отражает степень дисфункции и, соответственно, прогноз для пациента. Большинство кардиомиоцитов гипертрофированы, имеют увеличенные ядра. Некоторые клетки истончены, вытянуты и расположены беспорядочно. В разной степени присутствует фиброз интерстициальной ткани и эндокарда. Отдельные участки миокарда замещены небольшими субэндокардиальными рубцами, что свидетельствует о перенесенном ишемическом некрозе, вызванном дисбалансом между перфузией и потребностью миокарда в кислороде вследствие гипертрофии.

Патогенез. У многих пациентов ДКМП является семейным заболеванием, однако ДКМП также может быть результатом внешних воздействий на миокард или взаимовлияния генетических и внешних факторов (в конечном итоге обусловливающих типичную клинико-патологическую картину) [96]. Развитие ДКМП может быть обусловлено (рис. 12.32): (1) миокардитом (воспалительным заболеванием, вызываемым, в частности, вирусными инфекциями); (2) токсическим влиянием (включая побочные эффекты химиотерапевтических агентов и хронический алкоголизм, которым, по данным анамнеза, страдают от 10 до 20% пациентов); (3) беременностью и родами.

Генетические факторы. В 20–50% случаев ДКМП носит семейный характер и развивается из-за наследственных генетических аномалий [97]. ДКМП наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу. Сцепленный с Х-хромосомой, аутосомно-рецессивный и митохондриальный типы наследования наблюдаются реже. Генетические аномалии как причина семейной ДКМП у человека чаще обусловлены мутациями генов, кодирующих белки цитоскелета, экспрессируемые кардиомиоцитами (рис. 12.33) [98].

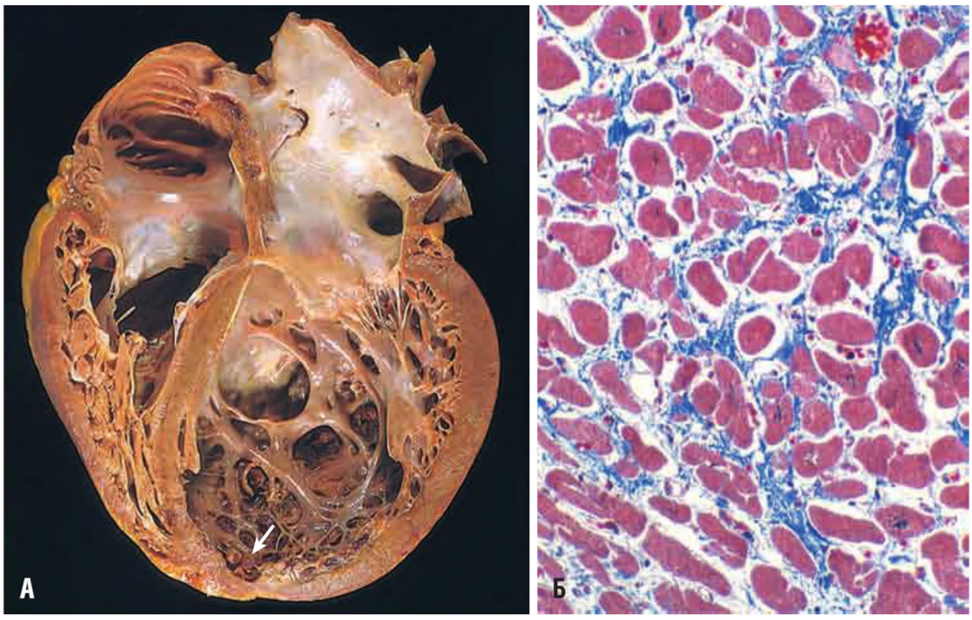


РИС. 12.31 Дилатационная кардиомиопатия. **(А)** Дилатация и гипертрофия всех четырех камер сердца. Виден зернистый пристеночный тромб (*стрелка*) в области верхушки левого желудочка. Коронарные артерии были проходимы. **(Б)** Гистологический срез, на котором видны различной степени гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз (коллаген имеет синий цвет при окрашивании по Массону).

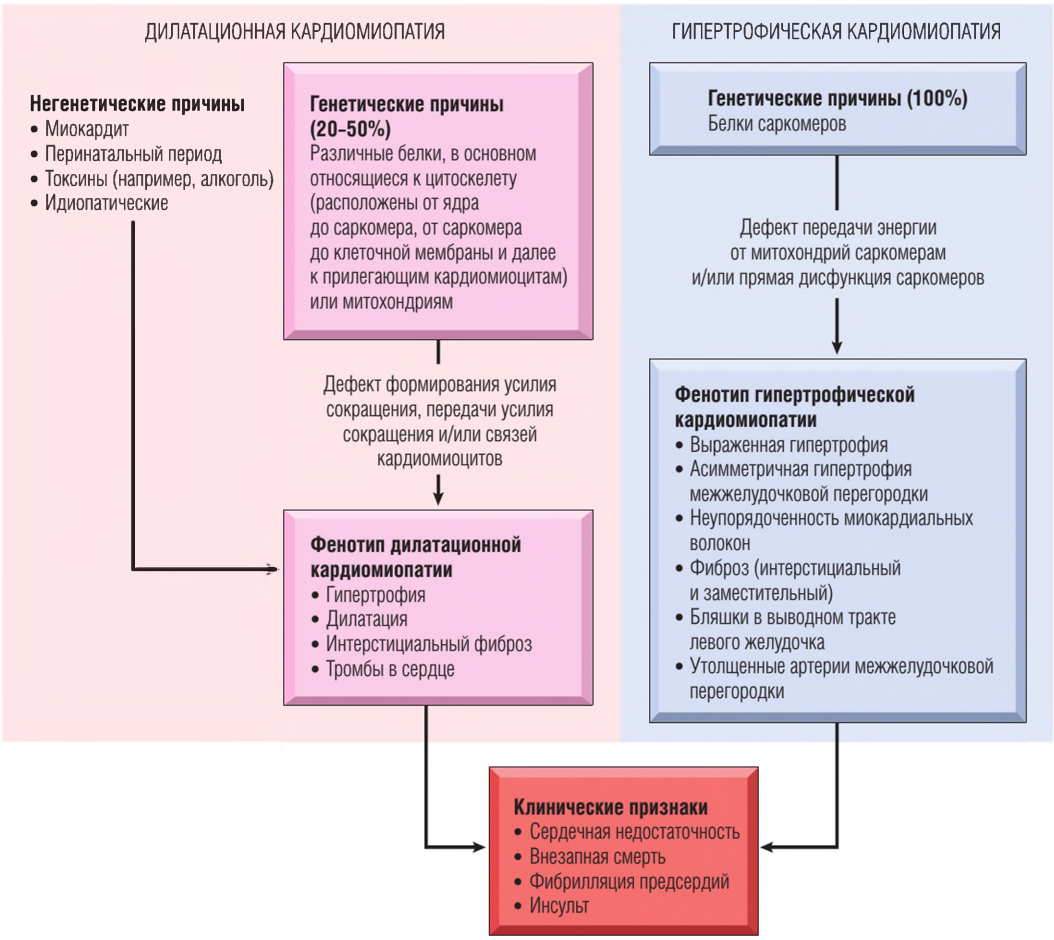


РИС. 12.32 Причины и последствия дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии. Некоторые виды дилатационной кардиомиопатии и практически все виды гипертрофической кардиомиопатии детерминированы генетически. Генетические механизмы дилатационной кардиомиопатии представляют собой мутации одного из многочисленных белков, преимущественно белков цитоскелета, но также саркомеров, митохондрий и оболочки ядра. В отличие от этого мутантные гены, обусловливающие гипертрофическую кардиомиопатию, кодируют саркомерные белки. Хотя эти два вида кардиомиопатии существенно различаются на субклеточном уровне и по морфологическому фенотипу, они имеют общие клинические признаки.

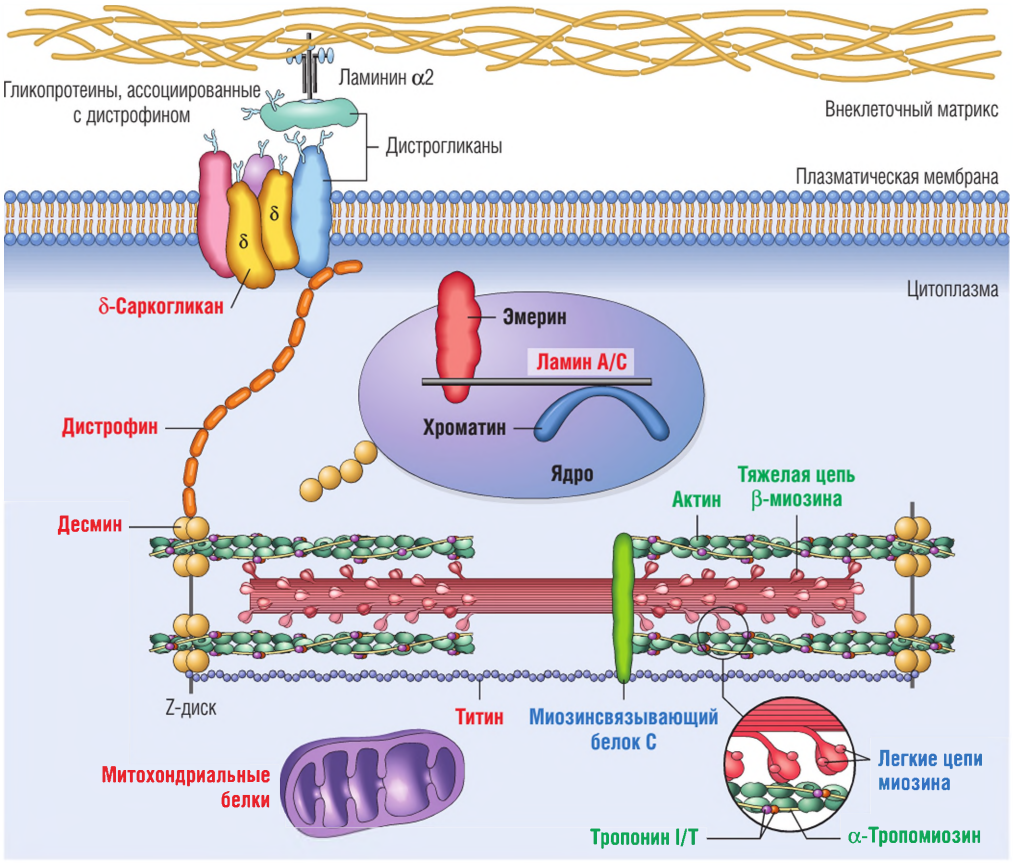


РИС. 12.33 Схематическое изображение кардиомиоцита. Показаны ключевые мутантные белки при дилатационной кардиомиопатии (красный цвет), гипертрофической кардиомиопатии (синий цвет) или обоих видах (зеленый цвет).

В некоторых семейных случаях ДКМП наблюдаются делеции митохондриальных генов, вызывающие дефекты окислительного фосфорилирования; в других семьях обнаружены мутации генов, которые кодируют ферменты β-окисления жирных кислот [99]. Митохондриальные дефекты наиболее часто приводят к развитию ДКМП у детей. ДКМП, наследуемая по сцепленному с Х-хромосомой типу, обычно проявляется в подростковом возрасте или в возрасте немногим старше 20 лет и, как правило, быстро прогрессирует. Этот вид ДКМП ассоциируется с мутациями гена, кодирующего дистрофин — мембраносвязанный белок цитоскелета, играющий критическую роль в связывании внутреннего цитоскелета с ВКМ. Следует напомнить, что мутантный дистрофин обнаруживается при большинстве распространенных миопатий скелетных мышц (например, при миопатиях Дюшена и Беккера; *см.* главу 27). У некоторых пациентов и в семьях с мутациями гена дистрофина ДКМП служит первичным клиническим проявлением миопатии. Другие виды ДКМП ассоциируются с мутациями генов, кодирующих сердечный α-актин (связывает саркомер с дистрофином), десмин и белки ядерной оболочки — ламин А и ламин С. Вследствие возможного общего происхождения сократительных кардиомиоцитов и элементов проводящей системы нарушения проведения также могут ассоциироваться с ДКМП [100].

Миокардит. Клинические исследования с применением анализа последовательно полученных эндомиокардиальных биоптатов показали переход миокардита в ДКМП. В других исследованиях в миокарде пациентов с ДКМП были обнаружены вирусные нуклеиновые кислоты, принадлежащие вирусу Коксаки В и другим энтеровирусам. Это свидетельствует о том, что по меньшей мере в некоторых случаях ДКМП является следствием вирусного миокардита (*см.* далее).

Алкоголь и другие токсины. Злоупотребление алкоголем напрямую связано с развитием ДКМП: причиной поражения миокарда могут быть токсичность этанола (*см.* главу 9) и вторичные нарушения пищеварения [101].

Алкоголь или его метаболиты (особенно ацетальдегид) оказывают прямое токсическое действие на миокард, однако по морфологическим признакам невозможно отличить *алкогольную кардиомиопатию* от ДКМП другой этиологии. Кроме того, хронический алкоголизм может ассоциироваться с дефицитом тиамина, приводящим к болезни сердца, называемой бери-бери (также неотличимой от ДКМП) (*см.* главу 9).

В других случаях причиной дисфункции миокарда служит неалкогольный токсический инсульт. Особое значение имеет поражение миокарда, вызванное некоторыми химиотерапевтическими препаратами, например доксорубицином (адриамицином) (*см.* далее).

В прошлом наблюдались случаи ДКМП, вызванные отравлением солями кобальта.

Беременность и роды. В поздние сроки беременности либо через несколько недель или месяцев после родов может развиться особый вид ДКМП — *кардиомиопатия беременности*. Причины ее изучены еще недостаточно; вероятно, заболевание является многофакторным [102]. Предположительные причины — гипертензия беременных, перегрузка объемом, дефицит питательных веществ, другие метаболические нарушения или еще недостаточно изученные иммунные реакции. Исследования выявили связь кардиомиопатии беременности с повышенным уровнем антиангиогенного продукта расщепления гормона пролактина, содержание которого возрастает в поздние сроки беременности [103]. В экспериментах на мышах показано, что блокирование секреции пролактина с помощью бромокриптина предотвращает развитие кардиомиопатии беременности, указывая на возможность новой терапевтической стратегии.

Клинические признаки. ДКМП возможна в любом возрасте, включая детский, однако чаще заболевают в возрасте 20–50 лет. Медленно развиваются признаки и симптомы ХСН: одышка, быстрая утомляемость, снижение способности переносить физическую нагрузку. На терминальной стадии фракция выброса часто составляет менее 25% (в норме ≈ 65%). 50% пациентов умирают в течение 2 лет от начала заболевания, и только 25% живут более 5 лет. Состояние некоторых тяжелобольных пациентов неожиданно может улучшаться в результате лечения. Нередко наблюдаются вторичная митральная регургитация и нарушения сердечного ритма. Смерть обычно обусловлена прогрессирующей сердечной недостаточностью или аритмией и может наступить внезапно. Не исключена возможность эмболии в результате отрыва внутрисердечного тромба. Нередко методом выбора в лечении таких пациентов является трансплантация сердца. Некоторым больным подключают аппарат для механической поддержки функции сердца, причем иногда удается добиться длительной регрессии дисфункции миокарда [104].

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, или *аритмогенная правожелудочковая дисплазия*, — это наследственное заболевание миокарда, приводящее к правожелудочковой недостаточности и различным нарушениям ритма, особенно к желудочковой тахикардии или фибрилляции. Такие аритмии могут спровоцировать внезапную смерть, особенно у молодых людей [105]. Также может произойти поражение левых отделов сердца с развитием левожелудочковой недостаточности. При морфологическом исследовании обнаруживают значительное истончение стенки правого желудочка в результате утраты кардиомиоцитов на фоне обширной жировой инфильтрации и фиброза (рис. 12.34).

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу с вариабельной пенетрантностью. Заболевание, вероятно, обусловлено дефектом белков клеточной адгезии в десмосомах, связывающих соседние кардиомиоциты.

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия является частью *синдром Наксоса* и характеризуется также гиперкератозом ладоней и подошв. Этот синдром ассоциируется с мутациями гена, кодирующего плакоглобин [106].

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) ассоциируется с гипертрофией миокарда, недостаточной эластичностью левого желудочка (что приводит к нарушению его диастолического наполнения) и в ≈ 70% случаев — с перемежающейся обструкцией выводного

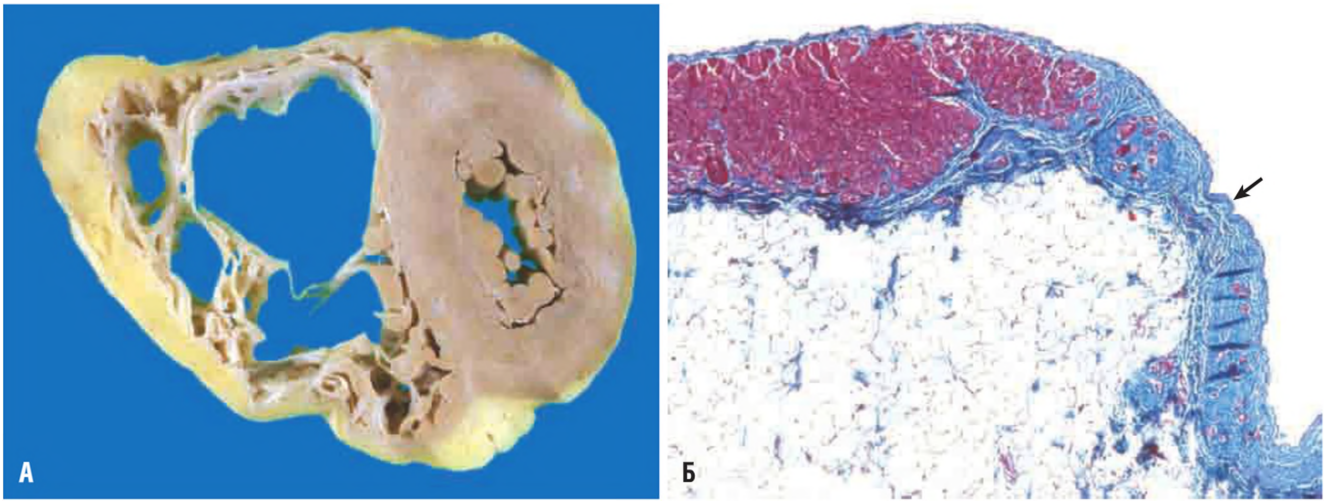


РИС. 12.34 Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия. **(А)** Макроскопическая картина расширенного правого желудочка. Видно почти полное (трансмуральное) замещение стенки правого желудочка жировой и фиброзной тканью. Левый желудочек сохраняет практически нормальную конфигурацию. **(Б)** Гистологический срез свободной стенки правого желудочка. Миокард (красного цвета) замещен фиброзной (синего цвета, *стрелка*) и жировой тканью (окрашивание по Массону).

тракта левого желудочка. К ГКМП относят любую гипертрофию левого желудочка, которую невозможно объяснить другими клиническими или патологическими факторами [107]. Частота необъяснимой гипертрофии сердца составляет ≈ 1 : 500, поэтому ГКМП — наиболее распространенное нарушение сердечно-сосудистой системы. К ГКМП приводят одиночные мутации генов, кодирующих саркомерные белки (*см.* далее). Стенки сердца утолщены, оно тяжелое и *гипер*сократимое, что резко контрастирует с дряблым, *гипо*сократимым сердцем при ДКМП. ГКМП вызывает в основном диастолическую дисфункцию, а систолическая функция обычно сохранна. Клинически необходимо дифференцировать ГКМП и два распространенных заболевания: болезнь, обусловленную отложениями в сердце (например, амилоидоз, или болезнь Фабри), и гипертензию, связанную с возрастной подаортальной гипертрофией межжелудочковой перегородки (*см.* ранее «Гипертоническая болезнь сердца»). Иногда ГКМП имитирует клапанный или врожденный подклапанный аортальный стеноз.

Морфология. Основной признак ГКМП — массивная гипертрофия миокарда, обычно не сочетающаяся с расширением желудочков (рис. 12.35). В классическом варианте существует непропорциональное утолщение межжелудочковой перегородки по сравнению со свободной стенкой левого желудочка (более чем 1 : 3), называемое *асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки* (в ≈ 10% случаев наблюдают симметричную гипертрофию всего сердца). На поперечном разрезе видно, что камера желудочка после сдавления потеряла обычную овальную форму и вследствие выпячивания межжелудочковой перегородки в просвет приобрела банановидную конфигурацию (*см.* рис. 12.35А). Гипертрофия может распространиться на всю межжелудочковую перегородку, но наиболее выражена в подаортальной области. Эндокард в месте контакта передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой во время систолы часто утолщен, или в выводном тракте левого желудочка образуются пристеночные бляшки и утолщается передняя створка митрального клапана. Это коррелирует с функциональной обструкцией выводного тракта левого желудочка, определяемой при ЭхоКГ в середине систолы.

Наиболее важные гистологические изменения миокарда при ГКМП: (1) выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, степень которой не свойственна другим состояниям; поперечный размер кардиомиоцитов часто превышает 40 мкм (в норме ≈ 15 мкм); (2) беспорядочное расположение пучков кардиомиоцитов, отдельных кардиомиоцитов и сократительных элементов в саркомерах внутри клеток (*миофибриллярная неупорядоченность*); (3) интерстициальный и заместительный фиброз (*см.* рис. 12.35Б).

Патогенез. Причиной ГКМП служит мутация одного из генов, кодирующих саркомерные белки [108]. В большинстве случаев наследование идет по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. При ГКМП обнаружено более 400 видов мутаций 9 генов. Большинство мутаций — это миссенс-мутации. Мутации, вызывающие ГКМП, возникают (в порядке убывания частоты) в генах, кодирующих тяжелую цепь β-миозина, сердечный тропонин Т, α-тропомиозин и миозинсвязывающий белок С. Мутации этих генов найдены в 70–80% случаев ГКМП. У пациентов с ГКМП из разных семей могут быть различные мутации, следствием которых является изменение одного и того же белка. Например, обнаружено ≈ 50 различных мутаций гена, кодирующего тяжелую цепь β-миозина.

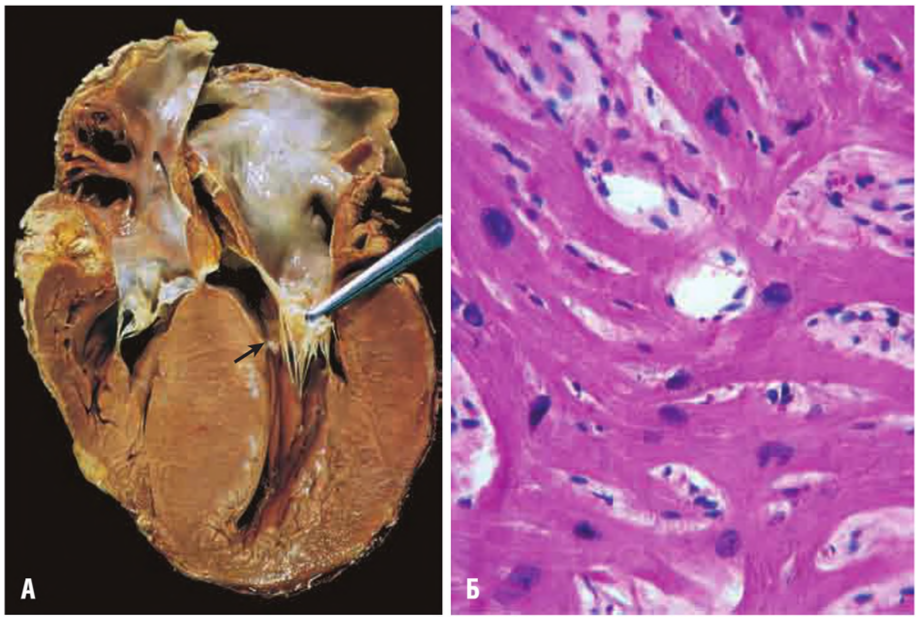


РИС. 12.35 Гипертрофическая кардиомиопатия с асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки. **(А)** Миокард межжелудочковой перегородки выступает в выводной тракт левого желудочка, левое предсердие увеличено. Передняя створка митрального клапана оттянута от стенки, чтобы можно было видеть фиброзную бляшку на эндокарде (*стрелка*) (*см.* текст). **(Б)** Гистологическая картина беспорядочного расположения, выраженной гипертрофии и разветвленности кардиомиоцитов, а также характерного интерстициального фиброза (коллаген имеет синий цвет при окрашивании по Массону).

Прогноз ГКМП широко варьирует и строго коррелирует со специфическими мутациями, играющими центральную роль в этиологии ГКМП. Последовательность процессов — от мутаций до заболевания — все еще недостаточно изучена. Ситуацию усложняет то обстоятельство, что изменения некоторых генов и их продуктов (*см.* рис. 12.33) способны вызвать и ГКМП, и ДКМП.

Клинические признаки. Основным физиологическим проявлением ГКМП является снижение ударного объема вследствие нарушения диастолического наполнения, вызванного уменьшением размеров камер сердца и эластичности гипертрофированного левого желудочка. Кроме того, у ≈ 25% пациентов с ГКМП присутствует динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка. Ограничение сердечного выброса и вторичное повышение давления в венозном русле легких вызывают одышку при физическом напряжении. При аускультации выслушивается *грубый систолический шум изгнания*, обусловленный обструкцией, т.к. передняя створка митрального клапана во время систолы перемещается в направлении межжелудочковой перегородки. Из-за массивной гипертрофии, высокого давления в левом желудочке и частого поражения внутристеночных артерий очаговая ишемия миокарда возникает даже в отсутствие болезни коронарных артерий, поэтому нередко появляется боль, похожая на стенокардию.

Основные клинические проблемы при ГКМП — фибрилляция предсердий, формирование пристеночного тромба, вызывающего эмболию и инсульт, сердечная недостаточность, с трудом поддающаяся лечению, желудочковые аритмии и внезапная смерть. ГКМП — одна из наиболее частых причин неожиданной, порой необъяснимой смерти молодых спортсменов [109].

Течение ГКМП сильно варьирует. Большинству пациентов помогает лекарственная терапия, направленная на снижение ЧСС и сократимости, например β-адреноблокаторы. Благоприятный эффект достигается за счет уменьшения толщины межжелудочковой перегородки, что снижает обструкцию выводного тракта левого желудочка. Для этой цели проводят хирургическое иссечение миокарда или индуцируют тщательно контролируемый инфаркт с помощью инфузии этанола через катетер.

Сравнивая ГКМП и ДКМП, можно отметить ряд этиологических различий. ГКМП — заболевание, вызываемое мутациями генов, кодирующих саркомерные белки, тогда как ДКМП ассоциируется главным образом с аномалиями белков цитоскелета (*см.* рис. 12.33). ДКМП относится к заболеваниям, связанным с аномальной генерацией и передачей сигналов кардиомиоцитам. ГКМП ранее рассматривали как аномалию саркомерных белков, нарушающую функцию сердца и индуцирующую компенсаторную гипертрофию. Дальнейшие исследования показали, что причиной ГКМП также может быть нарушение переноса энергии от ее источника (митохондрии) к эффекторным структурам (саркомерам), приводящее к субклеточному дефициту энергии. Несмотря на существующие различия, между ГКМП и генетическими или приобретенными видами ДКМП есть определенные механистические и клинико-патологические параллели (*см.* рис 12.32).

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Рестриктивная кардиомиопатия — заболевание, характеризующееся первичным снижением эластичности желудочков, приводящим к нарушению их наполнения во время диастолы. Поскольку сократительная систолическая функция левого желудочка обычно не страдает, функциональное нарушение можно ошибочно принять за констриктивный перикардит или ГКМП [110]. Рестриктивная кардиомиопатия может быть идиопатической или ассоциированной с другими заболеваниями либо процессами, поражающими миокард: радиационным фиброзом, амилоидозом, саркоидозом, метастазирующими опухолями или отложениями метаболитов, накапливающихся вследствие врожденных дефектов метаболизма.

Морфология. Желудочки имеют почти нормальные размеры или слегка увеличены, их полости не расширены, миокард плотный и неэластичный. Обычно наблюдают расширение обоих предсердий. При микроскопическом исследовании выявляют лишь очаговый или диффузный фиброз, варьирующий от минимального до выраженного. Исследование эндомиокардиальных биоптатов часто позволяет установить специфическую этиологию. Особую подгруппу представляет амилоидоз (*см.* далее).

Также могут наблюдаться другие рестриктивные состояния: эндомиокардиальный фиброз; эндокардит Леффлера; эндомиокардиальный фиброэластоз.

Эндомиокардиальный фиброз наблюдается главным образом у детей и молодых взрослых, живущих в странах Африки и других тропических регионах. Заболевание характеризуется фиброзом эндокарда и субэндокарда желудочков, который распространяется от верхушки сердца вверх, часто захватывая трикуспидальный и митральный клапаны. Фиброзная ткань заметно уменьшает объем и эластичность пораженных камер сердца, тем самым индуцируя нарушение функции сердца из-за рестрикции. В желудочках иногда образуются пристеночные тромбы. Предположительно фиброзная ткань — результат организации этих тромбов. Этиология заболевания неизвестна.

Эндокардит Леффлера по морфологии сходен с тропической формой заболевания, но помимо кардиальных изменений часто присутствуют периферическая эозинофилия (повышенное количество эозинофилов в крови) и эозинофильные инфильтраты в других органах. Предполагают, что высвобождение эозинофилами токсичных белковых продуктов индуцирует эндомиокардиальный некроз, за которым следуют рубцевание некротической области с образованием тромба и, наконец, его организация. Эндокардит Леффлера приводит к эндомиокардиальному фиброзу, обычно с образованием крупных пристеночных тромбов.

Некоторые пациенты с эндокардитом Леффлера имеют миелопролиферативное расстройство, ассоциированное с хромосомными перестройками, затраги-

вающими гены α-рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFR*-α) или β-рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFR*-β) (*см.* главу 13). Эти перестройки приводят к слиянию генов, кодирующих конститутивно активные тирозинкиназы PDGFR. В таких случаях терапия ингибитором тирозинкиназ иматинибом приводит к ремиссии, ассоциированной с нормализацией показателей крови и обратным развитием эндокардита. В отсутствие лечения эндокардит Леффлера быстро приводит к летальному исходу.

Эндокардиальный фиброэластоз — редкая болезнь сердца неясной этиологии, характеризующаяся очаговым или диффузным фиброэластическим утолщением, захватывающим обычно пристеночный эндокард левого желудочка. Наиболее часто болезнь развивается в первые 2 года жизни и в ≈ 70% случаев сопровождается обструкцией аортального клапана или другими врожденными пороками сердца. Диффузное поражение может быть ответственным за быстро прогрессирующую сердечную декомпенсацию и смерть.

МИОКАРДИТ

Термином «миокардит» обозначают группу поражений миокарда, вызванных микроорганизмами и/или воспалительным процессом [111]. Эти поражения следует отличать от состояний, например ИБС, где механизмы поражения другие, а воспаление является вторичным.

Этиология и патогенез. В США наиболее частой причиной миокардита служат *вирусные инфекции*. В большинстве случаев это инфекции, вызываемые вирусами Коксаки А и В и другими энтеровирусами. Более редкими этиологическими агентами являются цитомегаловирус, ВИЧ и многие другие (табл. 12.12). Иногда возбудителя удается идентифицировать с помощью серологических методов, а в последнее время научились определять вирусные нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК) в биоптатах миокарда. Неясно, поражает ли вирус миокард непосредственно или инициирует деструктивный иммунный ответ.

ТАБЛИЦА 12.12 Основные причины миокардита

Инфекционные агенты
Вирусы (например, вирус Коксаки, ECHO-вирус, вирус гриппа, ВИЧ, цитомегаловирус)
Хламидии (например, *Chlamydia psittaci*)
Риккетсии (например, *Rickettsia typhi*)
Бактерии (например, *Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningococcus, Borrelia* spp.)
Грибы (например, *Candida* spp.)
Простейшие (например, *Trypanosoma cruzi*)
Гельминты
Иммуноопосредованные реакции
Поствирусные
Постстрептококковые на фоне ревматической лихорадки
Реакция на фоне СКВ
Гиперчувствительность к лекарственным средствам (например, метилдопе, сульфаниламидам)
Отторжение трансплантата
Заболевания
Саркоидоз
Гигантоклеточный миокардит

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СКВ — системная красная волчанка.

Причиной инфекционного миокардита являются также инфекции другой этиологии, в частности простейшее *T. cruzi* (возбудитель болезни Чагаса [112], эндемичной для некоторых районов Южной Америки). Около 10% больных умирают во время первого приступа, у других развивается хронический иммуноопосредованный миокардит, способный привести к сердечной недостаточности в последующие 10–20 лет.

Трихиноз — наиболее частое из вызываемых гельминтами заболеваний, ассоциированное с миокардитом. Паразитарные болезни, включая токсоплазмоз, и бактериальные инфекции, в т.ч. болезнь Лайма и дифтерия, также могут вызвать миокардит. В случае дифтерийного миокардита ответственными за поражение миокарда являются, по-видимому, токсины, продуцируемые *C. diphtheriae*. Миокардит наблюдается у ≈ 5% пациентов с болезнью Лайма — системным заболеванием, вызываемым спирохетой *B. burgdorferi* (*см.* главу 8). Миокардит при болезни Лайма проявляется главным образом как системное, самоограничивающееся поражение, при котором необходима имплантация временного водителя сердечного ритма. У многих пациентов со СПИДом разивается миокардит одного из двух типов: (1) воспаление и повреждение кардиомиоцитов происходит в отсутствие очевидного этиологического агента; (2) вызываемый непосредственно ВИЧ или оппортунистическими патогенами.

Существуют также *неинфекционные причины* миокардита. Его могут вызвать реакции гиперчувствительности (*миокардит гиперчувствительности*), часто возникающие в ответ на прием лекарственных средств (антибиотиков, диуретиков или антигипертензивных препаратов). Миокардит также может ассоциироваться с системными заболеваниями иммунного генеза, например ревматической лихорадкой, СКВ и полимиозитом. Саркоидоз сердца и отторжение трансплантата сердца (*см.* рис. 12.40) также принято считать формами миокардита.

Морфология. Во время активной фазы миокардита сердце выглядит нормальным или возможна некоторая гипертрофия в зависимости от длительности заболевания. На более поздних стадиях заболевания миокард желудочков становится дряблым и испещренным либо бледными пятнами, либо мелкими кровоизлияниями. В любой из камер сердца могут образоваться пристеночные тромбы.

В течение активного процесса миокардит чаще характеризуется интерстициальным воспалительным инфильтратом, ассоциированным с очаговым некрозом кардиомиоцитов (рис. 12.36). Обычно присутствует диффузный мононуклеарный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат (*см.* рис. 12.36А). В некоторых случаях эндомиокардиальная биопсия имеет диагностическое значение, но возможен ложноотрицательный результат, поскольку воспалительные изменения при миокардите могут быть очаговыми или островковыми. Если пациент выживает после острой фазы миокардита,

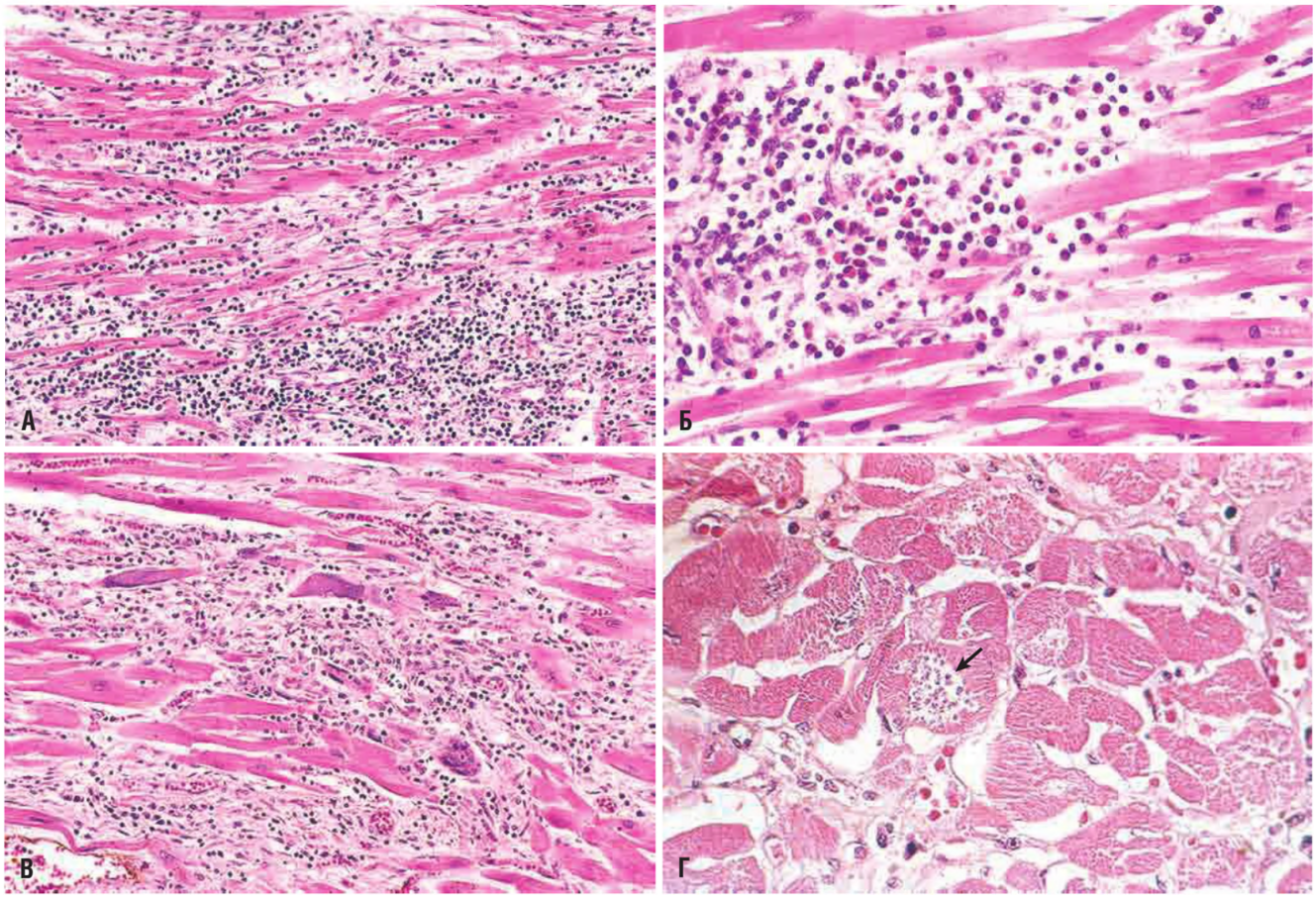


РИС. 12.36 Миокардит. **(А)** Лимфоцитарный миокардит, ассоциированный с повреждением кардиомиоцитов. **(Б)** Миокардит гиперчувствительности, характеризующийся интерстициальным воспалительным инфильтратом, состоящим в основном из эозинофилов и мононуклеарных воспалительных клеток, локализованных преимущественно в периваскулярных и расширенных интерстициальных пространствах. **(В)** Гигантоклеточный миокардит с мононуклеарным воспалительным инфильтратом, содержащим лимфоциты и макрофаги, обширной утратой мышечной ткани и многоядерными гигантскими клетками. **(Г)** Миокардит при болезни Чагаса. Видны мышечное волокно, деформированное трипаносомами (*стрелка*), а также воспаление и некроз отдельных мышечных волокон.

воспалительные поражения либо исчезают, не оставляя последствий, либо заживление идет по пути прогрессирующего фиброза.

Миокардит гиперчувствительности характеризуется интерстициальными инфильтратами, главным образом периваскулярными, состоящими из лимфоцитов, макрофагов и значительного количества эозинофилов (*см.* рис. 12.36Б). *Гигантоклеточный миокардит* — особая форма миокардита неясного происхождения. Его морфологические признаки — распространенный воспалительно-клеточный инфильтрат, содержащий многоядерные гигантские клетки, и рассеянные скопления лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток и макрофагов. Присутствует очаговый, а нередко и более распространенный некроз (*см.* рис. 12.36В). Эта форма миокардита имеет плохой прогноз.

В случае миокардита при *болезни Чагаса* трипаносомы паразитируют в отдельных миофибриллах. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и редких эозинофилов (*см.* рис. 12.36Г).

Клинические признаки. Клинический спектр миокардита отличается значительной широтой: от бессимптомного заболевания, не имеющего последствий после выздоровления, до быстрого развития сердечной недостаточности или аритмии, иногда завершающейся внезапной смертью. Между этими крайностями находятся различные варианты болезни, ассоциированные с такими симптомами, как повышенная утомляемость, диспноэ, тахикардия, прекардиальный дискомфорт и лихорадка. Клинические признаки миокардита могут имитировать ИМ. Иногда у пациентов развивается ДКМП как позднее осложнение миокардита.

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

Кардиотоксичные агенты. Серьезную клиническую проблему представляют кардиальные осложнения, которые возникают на фоне химиотерапии злокачественных опухолей [113]. Кардиотоксичностью обладают широко применяемые химиотерапевтические препараты направленного действия, например ингибиторы тирозинкиназы, и некоторые другие иммунотерапевтические средства [114, 115]. Наиболее часто токсичное воздействие на миокард, нередко приводящее к ДКМП и сердечной недостаточности, оказывают антрацикли-

ны доксорубицин и даунорубицин. Кардиотоксичность антрациклинов является дозозависимой (возрастает при общей дозе выше 500 мг/м^2) и связана в основном с перекисным окислением липидов мембраны кардиомиоцитов.

Многие фармакологические вещества, например литий, фенотиазины, хлорохин и кокаин, способны поражать миокард, а иногда приводить к внезапной смерти. Основные общие признаки кардиальных повреждений этими агентами (включая дифтерийный токсин и доксорубицин) — набухание миофибрилл, вакуолизация цитоплазмы и жировое перерождение. После отмены токсичного агента эти изменения могут исчезнуть без каких-либо последствий. Иногда значительные поражения вызывают некроз кардиомиоцитов, что может привести к ДКМП.

Катехоламины. Очаги некроза миокарда с полосами пересокращения, ассоциированные с незначительным мононуклеарным воспалительным инфильтратом (состоящим главным образом из макрофагов), могут появиться у пациентов с феохромоцитомой — опухолью, продуцирующей катехоламины (*см.* главу 24). Эффекты катехоламинов обусловлены интенсивной автономной стимуляцией (вторичной по отношению к внутричерепному поражению или стрессу) или экзогенным введением больших доз вазопрессивных препаратов типа допамина [116]. Внезапный сильный эмоциональный или физический стресс может индуцировать острую дисфункцию левого желудочка вследствие «оглушения» миокарда — феномен, известный как *кардиомиопатия Такоцубо* [117]. Кокаин также способен вызвать подобное повреждение. Механизм кардиотоксичности катехоламинов неясен. Вероятно, он обусловлен либо токсичностью катехоламинов вследствие избытка кальция, либо очаговой вазоконстрикцией коронарных артерий микро- или макрососудистой системы в условиях увеличения ЧСС. По всей видимости, мононуклеарный клеточный инфильтрат представляет собой вторичную реакцию на гибель кардиомиоцитов. Сходные изменения отмечены у лиц, перенесших эпизоды гипертензии, или у пациентов после реанимации при остановке сердца. В этих случаях повреждение является результатом реперфузии после ишемии (*см.* ранее) с последующим воспалением.

Амилоид. Амилоидоз — прототипическое патологическое состояние, обусловленное отложением амилоида в миокарде. Амилоидоз (*см.* главу 6) вызывают нерастворимые фибриллярные отложения белковых фрагментов, склонных к формированию β-складчатых слоев [118]. Амилоидоз сердца может сопутствовать системному амилоидозу или быть изолированным, особенно в возрасте старше 60 лет (*сенильный амилоидоз сердца*) [119]. В последнем случае отложения амилоида обычно обнаруживают в желудочках и предсердиях. Сенильный амилоидоз сердца обусловлен отложением транстиретина — сывороточного белка, синтезируемого в печени и ответственного за транспорт тироксина и ретинолсвязывающего белка. Прогноз при сенильном амилоидозе сердца [120] гораздо более благоприятный, чем в случае системного амилоидоза. Мутантные формы транстиретина способны ускорить развитие как амилоидоза сердца, так и системного амилоидоза. Риск развития изолированного сенильного амилоидоза сердца в 4 раза выше у представителей негроидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы, т.к. 4% лиц с темным цветом кожи имеют мутации, приводящие к замене изолейцина валином в позиции 122. Эта замена вызывает образование амилоидогенной формы транстиретина (ответственной за аутосомно-доминантный семейный транстиретиновый амилоидоз). Изолированный амилоидоз предсердий может развиваться также вторично по отношению к отложению предсердного натрийуретического пептида, однако клиническое значение этого отложения неясно. Амилоидоз сердца наиболее часто вызывает рестриктивную кардиомиопатию, однако может быть бессимптомным или проявляться дилатацией сердца, аритмиями или симптомами, имитирующими ИБС либо поражение клапанов. Такое разнообразие зависит от локализации отложений, обнаруживаемых в интерстициальной ткани, проводящей системе, сосудах или клапанах.

Морфология. Консистенция сердца варьирует от нормальной до плотной и резиноподобной. Камеры сердца обычно имеют нормальные размеры, однако в некоторых случаях они расширены, а их стенки утолщены. На поверхности эндокарда предсердий, особенно левого, присутствуют многочисленные мелкие полупрозрачные узелки, напоминающие капли воска. Эозинофильные отложения амилоида обнаруживаются в интерстиции, ткани проводящей системы, клапанах, эндокарде, перикарде и мелких внутристеночных коронарных артериях. Отложения амилоида можно отличить от отложений гиалина с помощью специального окрашивания, например конго красным: в поляризованном свете отложения амилоида представляют собой характерные двоякопреломляющие структуры светло-зеленого цвета (рис. 12.37). Отложения амилоида часто образуют кольца вокруг кардиомиоцитов и капилляров миокарда. Отложения амилоида в стенке артерий и артериол внутри миокарда могут быть столь значительными, что вызывают сужение и окклюзию сосудов, провоцируя ишемию миокарда.

Избыточное накопление железа. Избыточное накопление железа является результатом наследственного *гемохроматоза* (*см.* главу 18) либо множественных гемотрансфузий (*гемосидероз*). В обоих случаях сердце обычно расширено. Отложения железа более выражены в желудочках по сравнению с предсердиями и более значительны в миокарде, чем в проводящей системе. Предполагают, что железо вызывает систолическую дисфункцию, интерферируя с железозависимыми ферментными системами или индуцируя повреждение АФК.

Морфология. Макроскопически миокард перегруженного железом сердца имеет ржаво-коричневый цвет, но в остальном не отличается от миокарда при идиопатической ДКМП. При микроскопическом исследовании обнаруживается выраженное накопление гемосидерина в кардиомиоцитах, особенно в перинуклеарной области, выявляемое с помощью окрашивания берлинской лазурью. Это сочетается с клеточной дегенерацией

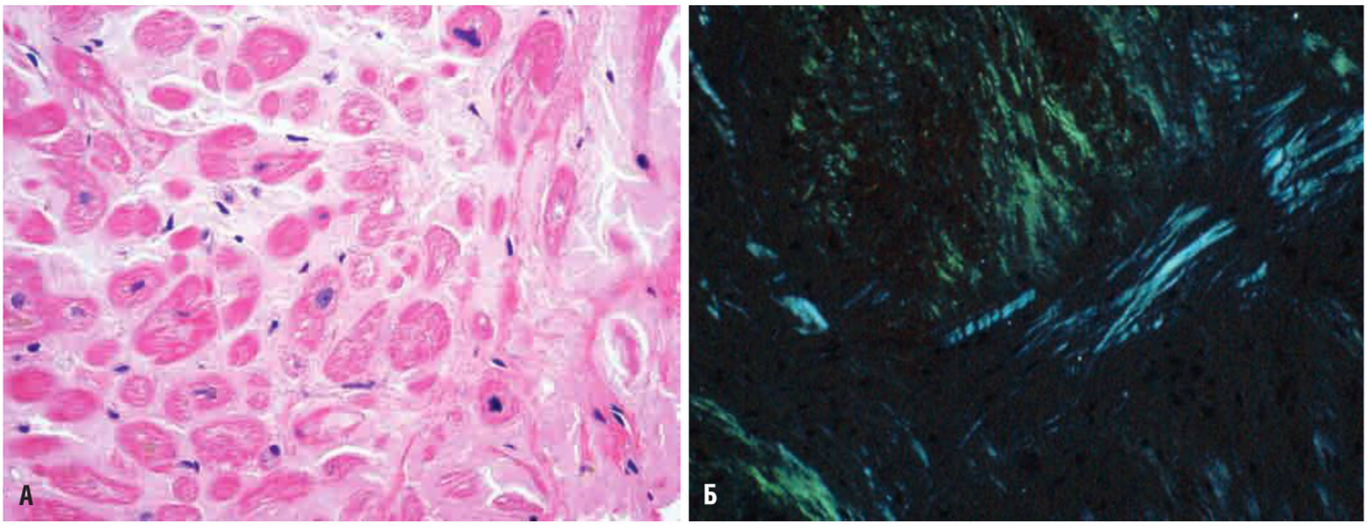


РИС. 12.37 Амилоидоз сердца. **(А)** Аморфный материал розового цвета вокруг кардиомиоцитов (окрашивание гематоксилином и эозином). **(Б)** Характерные двоякопреломляющие структуры светло-зеленого цвета, сравните с беловато-голубым коллагеном (окрашивание конго красным, микроскопия в поляризованном свете).

и фиброзом различной степени. На ультраструктурном уровне в кардиомиоцитах видны многочисленные перинуклеарные сидеросомы (железосодержащие лизосомы).

Гипертиреоз и гипотиреоз. Кардиальные симптомы являются наиболее ранним и постоянным признаком гипертиреоза и гипотиреоза и отражают непосредственное и опосредованное действие гормонов щитовидной железы на кардиомиоциты [121]. Наиболее частые проявления *гипертиреоза* (*см.* главу 24) — тахикардия, сердцебиение и кардиомегалия; иногда возникают наджелудочковые аритмии. Сердечная недостаточность развивается редко и обычно присоединяется к другим болезням сердца. В случае *гипотиреоза* (*см.* главу 24) сердечный выброс снижается вследствие уменьшения ударного объема и ЧСС. Повышенное периферическое сосудистое сопротивление и сниженный объем крови уменьшают пульсовое давление, скорость кровотока и кровоснабжение периферических тканей.

Морфология. При *гипертиреозе* макро- и микроскопические признаки соответствуют картине неспецифической гипертрофии, могут присутствовать очаги ишемии. При *гипотиреозе* сердце дряблое, увеличенное и расширенное. Гистологическое исследование при гипотиреозе выявляет набухание миофибрилл с потерей поперечной исчерченности и базофильную дегенерацию, сопровождающуюся накоплением интерстициальной жидкости, богатой мукополисахаридами (иногда эта жидкость скапливается в околосердечной сумке). Такие изменения обозначают термином «микседема сердца».

Болезни перикарда

К самым существенным поражениям перикарда относятся накопление жидкости, воспаление, фиброз или комбинация этих процессов, обычно в сочетании с другими болезнями сердца или системными нарушениями. Изолированное поражение перикарда встречается редко [122].

ВЫПОТ В ПОЛОСТЬ ПЕРИКАРДА И ГЕМОПЕРИКАРД

В норме полость перикарда содержит 30–50 мл легкоподвижной и прозрачной жидкости соломенного цвета. При различных состояниях париетальный перикард может растягиваться за счет накопления в нем серозной жидкости (*перикардиальный выпот*), крови (*гемоперикард*) или гноя (*гнойный перикардит*). Перикард также растягивается при длительной перегрузке сердца давлением или объемом. Способность к растяжению позволяет перикарду накапливать довольно большое количество выпота без нарушения функции сердца. Так, в случае хронического выпота объемом менее 500 мл единственным признаком служит характерное шаровидное увеличение тени сердца на рентгенограмме грудной клетки. При быстром накоплении выпота даже в объеме 200–300 мл (например, в случае гемоперикарда, вызванного разрывом стенки сердца при ИМ или расслоением аорты) может произойти сдавливание тонкостенных предсердий и полой вены или даже желудочков. В результате наполнение сердца уменьшается, что опасно развитием фатальной *тампонады сердца*.

ПЕРИКАРДИТ

Воспаление перикарда, как правило, *вторично* по отношению к болезням сердца, органов грудной клетки или системным нарушениям, метастазам опухолей или хирургическим вмешательствам на сердце. *Первичный перикардит* — редкое явление, которое обычно имеет вирусное происхождение. Основные причины перикардита перечислены в табл. 12.13. Большинство из них вызывают острый перикардит, лишь некоторые приводят к развитию хронического перикардита.

ТАБЛИЦА 12.13 Основные причины перикардита

Инфекционные агенты
Вирусы
Пиогенные бактерии
Микобактерии
Грибы
Паразиты
Иммунные заболевания и синдромы
Ревматическая лихорадка
Системная красная волчанка
Склеродерма
Посткардиотомный синдром
Постинфарктный синдром Дресслера
Реакция гиперчувствительности к лекарственным средствам
Другие причины
Инфаркт миокарда
Уремия
Хирургическая операция на сердце
Неоплазия
Травма
Облучение

Острый перикардит

Серозный перикардит. Эта форма перикардита наблюдается при неинфекционных воспалительных заболеваниях, например ревматической лихорадке, СКВ, склеродермии, опухолях и уремии. Инфицированные ткани, прилегающие к перикарду (например, при бактериальном плеврите), могут вызвать сильное раздражение париетальной серозной оболочки перикарда и индуцировать накопление асептического серозного выпота, приводя к серозно-фибринозному перикардиту, а в конечном итоге — к гнойному перикардиту.

В некоторых случаях перикардиту предшествует вирусное заболевание. Первичным очагом инфекции могут стать, например, инфекция верхних дыхательных путей, пневмония или паротит. Иногда, обычно у молодых взрослых, вирусный перикардит развивается как первичная инфекция, которая может сопровождаться миокардитом (*миоперикардит*). Гистологически в эпиперикардиальной жировой ткани определяется умеренный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат. Адгезивный фиброз формируется редко.

Фибринозный перикардит и серозно-фибринозный перикардит. Это наиболее частые формы перикардита с выпотом, состоящим из серозной жидкости, смешанной с фибринозным выпотом. Распространенными причинами являются острый ИМ (*см.* рис. 12.19Г), постинфарктный синдром Дресслера (аутоиммунное состояние, возникающее через несколько недель после ИМ), уремия, лучевая терапия грудной клетки, ревматическая лихорадка, СКВ, травма. Фибринозная реакция наблюдается также после хирургических вмешательств на сердце.

Морфология. При *фибринозном перикардите* поверхность перикарда сухая и шероховатая за счет присутствия мелких узелков. В случае *серозно-фибринозного перикардита* более интенсивный по сравнению с фибринозным перикардитом воспалительный процесс индуцирует накопление большего количества непрозрачной жидкости от желтого до коричневого цвета. Коричневой и мутной жидкость делает присутствие лейкоцитов и эритроцитов (последние придают жидкости кровянистый вид). Жидкость часто содержит фибрин. Как и во всех воспалительных экссудатах, фибрин может лизироваться вместе с рассасыванием экссудата или подвергается организации (*см.* главу 3).

Наиболее характерным аускультативным признаком фибринозного перикардита служит громкий шум трения перикарда. Могут присутствовать боль, системная фебрильная реакция и признаки сердечной недостаточности. Скопление серозной жидкости иногда способно предотвратить трение вследствие разделения двух листков перикарда.

Гнойный перикардит. Такой перикардит (называемый также *суппуративным*) обусловлен инвазией в полость перикарда микроорганизмов, которые попадают в нее различными путями: (1) прямое распространение инфекции из близлежащих органов и тканей (эмпиема плевральной полости, долевая пневмония, гнойный медиастинит, распространение перивальвулярного абсцесса через миокард или корень аорты); (2) через кровь; (3) по лимфатическим путям; (4) во время перикардиотомии.

Во всех этих случаях фактором предрасположенности служит иммуносупрессия. Объем выпота, состоящего из водянистой мутной жидкости или гноя, варьирует от 400 до 500 мл. Серозные поверхности зернистые, покрыты экссудатом и имеют красный цвет (рис. 12.38). При микроскопическом исследовании обнаруживают острую воспалительную реакцию (иногда распространяющуюся на окружающие структуры), ко-

РИС. 12.38 Острый гнойный перикардит в результате прямого распространения инфекции при пневмонии. Виден обильный гнойный экссудат.

торая способна индуцировать *медиастиноперикардит*. Полное рассасывание происходит нечасто, и обычным исходом является рубцевание. Интенсивный воспалительный ответ с последующим рубцеванием часто вызывает серьезное осложнение — *констриктивный перикардит* (*см.* далее).

Клинические признаки во время острой фазы те же, что и при фибринозном перикардите, однако более выражены явления, свойственные системной инфекции: подъем температуры, озноб, лихорадка.

Геморрагический перикардит. При таком перикардите экссудат состоит из крови, смешанной с фибринозным или гнойным выпотом. Наиболее частая причина — распространение злокачественной опухоли в полость перикарда. В подобных случаях при цитологическом исследовании жидкости, полученной с помощью пункции перикарда, обнаруживают опухолевые клетки. Геморрагический перикардит также может наблюдаться при бактериальных инфекциях, у лиц с геморрагическими заболеваниями и при туберкулезе. Геморрагический перикардит часто возникает после операций на сердце, иногда вызывая значительную кровопотерю и даже тампонаду и тем самым — необходимость дополнительного оперативного вмешательства. Клиническое значение сходно с таковым при фибринозном или гнойном перикардите.

Казеозный перикардит. Это редкий тип перикардита, одной из причин которого служит туберкулез. Иногда сходную реакцию вызывают микозы. Поражение перикарда происходит в результате прямого попадания возбудителя из очагов туберкулеза в трахеобронхиальные лимфатические узлы. Казеозный перикардит часто предшествует тяжелому хроническому констриктивному перикардиту.

Хронический перикардит

В некоторых случаях длительного перикардита начинается организация экссудата с образованием бляшкоподобных утолщений серозной оболочки перикарда («млечных пятен») или тонких волокнистых спаек неясного происхождения, редко вызывающих нарушение функции сердца, но довольно часто обнаруживаемых при аутопсии. Такое состояние называют *адгезивным перикардитом*. В некоторых случаях фиброз в виде тонких спаек полностью облитерирует полость перикарда, но это не влияет на функции сердца.

Адгезивный медиастиноперикардит может развиться после инфекционного перикардита, хирургического вмешательства на сердце или облучения средостения. Полость перикарда облитерируется, и адгезия наружной поверхности париетального слоя перикарда к окружающим структурам средостения подвергает сердце тяжелой нагрузке. При каждом сокращении сердцу приходится преодолевать силу притяжения не только париетального перикарда, но также слипшихся с ним окружающих структур. Можно наблюдать систолическую ретракцию грудной клетки и диафрагмы, парадоксальный пульс и другие характерные клинические проявления. Повышенная нагрузка приводит к гипертрофии и дилатации сердца, что в тяжелых случаях может иметь серьезные последствия.

При *констриктивном перикардите* сердце оказывается заключенным в плотную фиброзную или фиброзно-кальцинозную рубцовую оболочку (толщиной 0,5–1 см), ограничивающую диастолическое расширение и сердечный выброс — признаки, имитирующие рестриктивную кардиомиопатию. В анамнезе может быть перикардит, однако не всегда. Рубцовая оболочка облитерирует полость перикарда и иногда подвергается кальцинозу; в крайних случаях она напоминает гипсовую форму. В силу плотности рубцовой оболочки гипертрофии и дилатации сердца не происходит. В состоянии покоя сердечный выброс может быть снижен. Клинически более значимо снижение способности сердца (если она вообще сохраняется) увеличивать выброс в ответ на повышение потребности периферических тканей. Тоны сердца являются отдаленными или приглушенными. Лечение заключается в хирургическом удалении стягивающей фиброзной оболочки (перикардэктомия).

БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Как это ни парадоксально, распространение и значение сердечно-сосудистых проявлений при ревматических заболеваниях (включая ревматоидный артрит, СКВ, системный склероз, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит) возрастают вследствие увеличения продолжительности жизни лиц с этими заболеваниями и более эффективного выявления клинически слабо выраженных случаев [123]. Механизмы воспаления способны вызвать проявления со стороны коронарных сосудов, миокарда, клапанов и перикарда. Кроме того, у лиц с ревматическими заболеваниями, по-видимому, быстрее развивается ИБС. При ревматоидном артрите поражаются в основном суставы, но также могут присутствовать признаки внесуставных нарушений (например, подкожные ревматоидные узелки, острый васкулит и синдром Фелти; *см.* главу 26). В 20–40% случаев тяжелого и продолжительного ревматоидного артрита в патологический процесс вовлекается сердце. Наиболее часто возникает фибринозный перикардит, способный прогрессировать и вызывать фиброзное утолщение висцерального и париетального слоев перикарда и их плотную адгезию между собой. Гранулематозные ревматоидные узелки, напоминающие подкожные, можно обнаружить также в миокарде. Значительно реже они образуются в эндокарде, клапанах сердца и корне аорты. Ревматоидный вальвулит может привести к заметному фиброзному утолщению и вторичному кальцинозу створок аортального клапана, вызывая изменения, напоминающие хроническую ревматическую болезнь клапанов. Поражения клапанов, ассоциированные с СКВ, описаны ранее в разделе «Пороки клапанов сердца».

Опухоли сердца

Первичные опухоли сердца наблюдаются редко, однако метастазирование опухолей в сердце обнаружено

у ≈ 5% пациентов, умерших от злокачественной опухоли. Наиболее часто встречаются (в порядке убывания частоты) такие первичные опухоли сердца, как миксома, фиброма, липома, папиллярная фиброэластома, рабдомиома, ангиосаркома и другие саркомы. Пять первых опухолей относятся к доброкачественным и составляют 80–90% первичных опухолей сердца.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ СЕРДЦА

Миксома

Миксомы — наиболее частые первичные опухоли сердца у взрослых (рис. 12.39). Это доброкачественные неоплазии, ассоциированные с клональными аномалиями 12-й и 17-й хромосом. Предположительно эти опухоли образуются из примитивных мультипотентных мезенхимальных клеток. Миксомы могут образоваться в любой камере сердца или на клапанах (редко), ≈ 90% локализуются в предсердиях (*предсердные миксомы*), причем в левом предсердии встречаются в ≈ 4 раза чаще, чем в правом.

Морфология. Опухоли обычно одиночные, в редких случаях развиваются одновременно несколько опухолей. Наиболее часто они образуются в области овальной ямки на межпредсердной перегородке. Величина миксом варьирует от малой (< 1 см) до большой (≥ 10 см). Опухоли, как правило, имеют ножку (*см.* рис. 12.39А). Существуют различные варианты опухолей — от округлого плотного образования, испещренного геморрагиями, до мягкой, полупрозрачной бугристой массы. Они могут быть также ворсинчатыми, желатинозного вида. Имеющие ножку опухоли довольно подвижны и могут перемещаться в отверстие атриовентрикулярного клапана и даже проникать через него во время систолы, вызывая перемежающуюся обструкцию, зависимую от положения тела. Иногда подвижные опухоли, действуя как шаровой молот, повреждают створки клапана.

Гистологически миксомы состоят из звездчатых или шарообразных клеток, заключенных в обильное основное вещество из кислых мукополисахаридов (*см.* рис. 12.39Б). Характерным является присутствие сосудоподобных или железистоподобных структур. Обычно обнаруживают геморрагии и мононуклеарное воспаление.

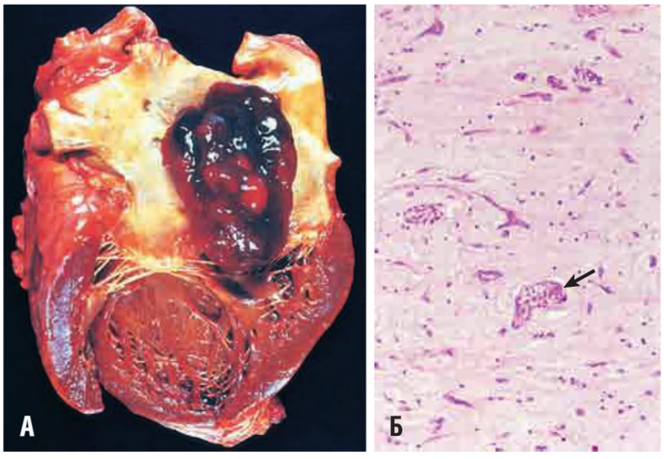


РИС. 12.39 Миксома левого предсердия. **(А)** Макроскопическая картина большой опухоли на ножке, локализующейся в области овальной ямки и выступающей в отверстие митрального клапана. **(Б)** Микроскопическая картина, на которой виден обильный аморфный ВКМ с рассеянными, поразному сгруппированными скоплениями миксомных клеток, включая аномальные, сосудоподобные структуры (*стрелка*).

Основные клинические проявления обусловлены клапанной обструкцией, эмболией или синдромом, сочетающим такие конституциональные симптомы, как лихорадка и недомогание. Иногда миксома манифестирует фрагментацией и эмболией. Конституциональные симптомы, вероятно, связаны с продукцией некоторыми миксомами цитокина IL-6, основного медиатора острой фазы воспаления. ЭхоКГ дает возможность идентифицировать эти новообразования, не прибегая к инвазивным методам. Хирургическое удаление обычно приводит к окончательному излечению. В редких случаях неоплазия рецидивирует спустя несколько месяцев или лет.

У ≈ 10% больных присутствует *синдром Карнея* — семейный синдром, имеющий аутосомно-доминантный тип наследования и характеризующийся множественными миксомами сердца и нередко других органов (например, кожи), пигментными поражениями кожи и повышенной активностью эндокринной системы. Тщательно собранный анамнез и физикальное обследование лиц с миксомой сердца важны для идентификации внесердечных признаков синдрома Карнея, т.к. этот диагноз имеет существенное значение для членов семьи больного. Многие его родственники имеют мутантный ген *PRKAR1* на 17-й хромосоме (кодирующий регуляторную субъединицу зависимой от циклического аденозинмонофосфата протеинкиназы А), предположительно ген-супрессор опухолей. У некоторых родственников определяют аномалии в локусе хромосомы 2p16 [124].

Липома

Липомы — это хорошо отграниченные доброкачественные опухоли, состоящие из зрелых жировых клеток, которые могут присутствовать в субэндокарде, субэпикарде или миокарде. Липомы бывают бессимптомными либо проявляются клинически обструкцией клапанов сердца или аритмией. Наиболее часто липомы локализуются в левом желудочке, правом предсердии и межпредсердной перегородке. Однако скопление жировой ткани в миокарде не всегда является неоплазией. Например, такие жировые отложения иногда обнаруживают в межпредсердной перегородке. В этом случае их называют *липоматозной гипертрофией*.

Папиллярная фиброэластома

Папиллярная фиброэластома — редкое необычное новообразование, внешне похожее на морскую анемону[1], чаще идентифицируемое при аутопсии. Клиническое значение этой доброкачественной неоплазии определяется возможностью эмболизации ее фрагментами. Существуют данные о клональных цитогенетических

[1] Анемоны морские, или актинии (*Actiniaria*), представляют собой отряд класса шестилучевых кораллов. — *Прим. перев.*

аномалиях, свидетельствующих о своеобразии этих доброкачественных опухолей. В типичном случае это лямблевские экскресценции, часто присутствующие на аортальных клапанах у пожилых пациентов.

Морфология. Папиллярная фиброэластома обычно локализуется на клапанах, особенно на желудочковой поверхности полулунных клапанов и предсердной поверхности АВ-клапанов. Папиллярная фиброэластома состоит из нитевидных разрастаний длиной до 1 см, располагающихся на площади до нескольких квадратных сантиметров. Гистологическое исследование показывает, что эти разрастания состоят из миксоидной соединительной ткани, содержащей развитый мукополисахаридный матрикс и эластические волокна, снаружи покрытые эндотелием.

Рабдомиома

Рабдомиома — наиболее частая первичная опухоль сердца у детей, которая обычно проявляется в первые годы жизни ребенка обструкцией клапана или какой-либо камеры сердца. Рабдомиомы ассоциируются с туберозным склерозом (*см.* главу 28), возникающим при дефекте генов-супрессоров опухолей *TSC1* и *TSC2*. Белки TSC1 и TSC2 ингибируют активность мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR) — киназы, которая стимулирует рост клеток и регулирует их размеры. При туберозном склерозе утрачивается способность экспрессировать TSC1 и TSC2, что обусловливает чрезмерный рост кардиомиоцитов. Поскольку рабдомиомы часто спонтанно регрессируют, некоторые специалисты считают их гамартомами, а не истинными неоплазиями.

Морфология. Рабдомиомы, как правило, небольшие (до нескольких сантиметров) серовато-белые образования, локализующиеся в миокарде, преимущественно в желудочках, часто выступая в их полость. В большинстве случаев образования множественные. Гистологическое исследование показывает, что опухоль состоит из аномальных, значительно увеличенных кардиомиоцитов. На срезах видно, что объем обычно хорошо развитой цитоплазмы кардиомиоцитов уменьшен, она содержит тонкие нити, идущие к клеточной мембране (так называемые «клетки-пауки»).

Саркома

Ангиосаркомы и другие саркомы сердца клинически или морфологически не отличаются от их аналогов иной локализации (*см.* рис. 11.33 и главу 26), поэтому они не будут рассмотрены в данной главе.

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ ОПУХОЛЕЙ ДРУГОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В настоящее время, несмотря на увеличение выживаемости пациентов в связи с успехами диагностики и терапии при болезни сердца, все большее значение приобретают внесердечные опухоли (табл. 12.14).

Наиболее часто метастатическое поражение сердца наблюдается при раке легкого и молочной железы, меланоме, лейкемиях и лимфомах. Метастазы попадают в сердце и перикард различными путями: ретроградно через лимфатическую систему (большинство карцином), гематогенным путем (многие опухоли), в результате прямого контакта (первичный рак легкого, молочной железы и пищевода) или через венозную систему (опухоли почек и печени).

ТАБЛИЦА 12.14 Влияние внесердечных опухолей на сердечно-сосудистую систему

Непосредственное
Метастазы в перикард и миокард
Обструкция крупных сосудов
Опухолевая эмболия в легкие
Опосредованное
Небактериальный тромботический эндокардит
Карциноидная болезнь сердца
Болезнь сердца, ассоциированная с феохромоцитомой
Амилоидоз, ассоциированный с миеломой
Осложнения химиотерапии и лучевой терапии

[Schoen FJ, et al.: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms. Cardiol Clin 2:657, 1984.]

Клинические симптомы в основном ассоциируются с поражением перикарда, приводящим к симптоматическому перикардиальному выпоту или ограничению наполнения сердца вследствие увеличения опухоли. Метастазы в миокарде обычно клинически не проявляются или вызывают неспецифические явления, например генерализованный дефект сократимости или эластичности желудочков. Бронхогенная карцинома и злокачественная лимфома интенсивно инфильтрируют и сдавливают средостение или инвазируют верхнюю полую вену, препятствуя оттоку крови от головы и верхних конечностей (*синдром верхней полой вены*). Почечно-клеточная карцинома часто инвазирует почечную вену и через нижнюю полую вену прорастает в правое предсердие, блокируя системный венозный возврат.

Внесердечные опухоли могут влиять на его функции опосредованно, иногда за счет продуцируемых опухолью веществ, например при небактериальном тромботическом эндокардите, карциноидной болезни сердца, перикардиальном выпоте, фиброзе миокарда, повреждении миокарда, ассоциированном с феохромоцитомой, амилоидозе AL-типа, ассоциированном с множественной миеломой (*см.* ранее).

Осложнения, связанные с химиотерапией, рассмотрены в этой главе ранее. Облучение, используемое для лечения рака молочной железы, легкого или опухолей средостения, может вызвать перикардит, выпот в полость перикарда, фиброз миокарда и хроническое повреждение перикарда. Лучевая терапия также ускоряет развитие болезни коронарных артерий и фиброз эндокарда стенок сердца и клапанов.

Трансплантация сердца

Аллотрансплантация сердца в настоящее время является достаточно распространенной операцией (в мире

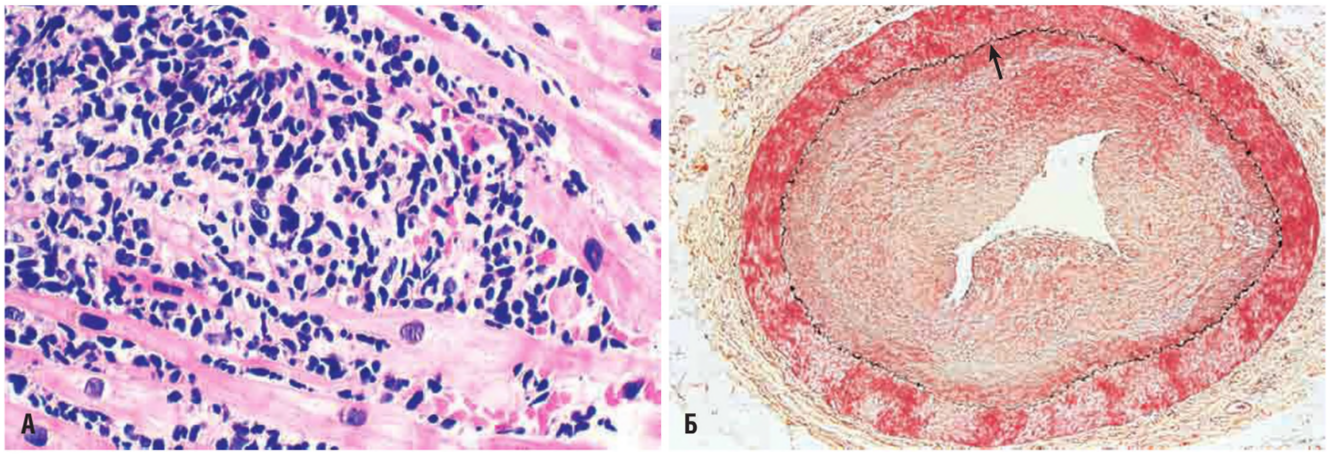


РИС. 12.40 Осложнения трансплантации сердца. **(А)** Отторжение трансплантата сердца, характеризующееся лимфоцитарным инфильтратом и повреждением кардиомиоцитов. **(Б)** Артериосклероз коронарных сосудов трансплантата с тяжелым диффузным концентрическим утолщением интимы, приводящим к опасному стенозу. Внутренняя эластическая мембрана (*стрелка*) имеет черный цвет (окрашивание по Мовату) [Salomon RN et al.: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. Am J Pathol 138:791, 1991 — Б].

проводят ≈ 3000 трансплантаций в год). Показанием к ее выполнению служит тяжелая, неизлечимая сердечная недостаточность, чаще обусловленная ДКМП и ИБС. Со времени первой трансплантации сердца от человека человеку в 1967 г. установлены три основных фактора, определяющих благоприятный исход операции: (1) эффективная иммуносупрессивная терапия (включая применение циклоспорина А, глюкокортикостероидов и других агентов); (2) тщательный подбор донора и реципиента; (3) ранняя гистологическая диагностика острого отторжения аллотрансплантата с помощью эндомиокардиальной биопсии [125].

Наибольшую опасность представляет острое отторжение трансплантата. Для предупреждения этого нужно постоянное наблюдение пациента. Периодически выполняемая биопсия эндомиокарда служит единственным надежным средством диагностики острого отторжения, т.е. на той стадии, когда в большинстве случаев поражение миокарда еще обратимо.

Отторжение характеризуется интерстициальным лимфоцитарным воспалением, которое на поздней стадии повреждает и соседние кардиомиоциты; гистологическая картина напоминает миокардит (рис. 12.40А). Если повреждение миокарда незначительно, эпизод отторжения обычно купируется самостоятельно или с помощью более интенсивной иммуносупрессивной терапии. Далеко зашедшее отторжение становится необратимым и приводит к смерти реципиента, если своевременно не начать лечение.

Основным фактором, ограничивающим долговременный успех трансплантации сердца, является диффузная стенозирующая пролиферация интимы коронарных артерий, способная распространиться на интрамуральные сосуды (*артериопатия трансплантата*) (*см.* рис. 12.40Б). После трансплантации сердца возможно развитие ИМ без болевого симптома, поскольку трансплантированное сердце часто денервировано. При тяжелой артериопатии трансплантата распространенным исходом являются ХСН или внезапная смерть. Патогенез поражения коронарных артерий неясен.

Реакция хронического отторжения может индуцировать секрецию факторов роста воспалительными клетками и клетками сосудистой стенки, увеличивающую пул и пролиферацию гладкомышечных клеток интимы и синтез ВКМ, что приводит к утолщению стенки сосудов (*см.* главу 6).

Другими посттрансплантационными осложнениями могут быть инфекции и злокачественные новообразования, особенно В-клеточные лимфомы, ассоциированные с EBV, на фоне Т-клеточной иммуносупрессии. Несмотря на эти проблемы, результаты трансплантации сердца хорошие: 1-летняя выживаемость составляет 70–80%, а 5-летняя — более 60%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaziano TA: Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. Circulation 112:3547, 2005.
2. Beaglehole R et al.: Poverty and human development. The global implications of cardiovascular disease. Circulation 116:1871, 2007.
3. Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee; Heart Disease and Stroke Statistics — 2007 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 106:69, 2007.
4. Lee CY, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides and therapeutic applications. Heart Fail Rev 12:131, 2007.
5. Saffitz JE: Adhesion molecules: why they are important to the electrophysiologist. J Cardiovasc Electrophysiol 17:225, 2006.
6. Liu AC et al.: The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. Am J Pathol 171:1407, 2007.
7. Aikawa E et al.: Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. Circulation 113:1344, 2006.
8. Braunwald E et al. (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 2008.

9. Silver MD et al. (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2001, p 808.
10. Chien KR, Karsenty G: Longevity and lineages: toward the integrative biology of degenerative diseases in heart, muscle, and bone. Cell 120:533, 2005.
11. Opie LH et al.: Controversies in ventricular remodeling. Lancet 367:356, 2006.
12. Chinnaiyan KM et al.: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. Am Heart J 153:189, 2007.
13. Oka T et al.: Re-employment of developmental transcription factors in adult heart disease. Semin Cell Develop Biol 18:117, 2007.
14. Diwan A, Dorn GW: Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets. Physiology 22:56, 2007.
15. Neubauer S: The failing heart — an engine out of fuel. N Engl J Med 356:1140, 2007.
16. Ashrafi an H et al.: Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation 16:434, 2007.
17. Thum T et al.: MicroRNAs in the human heart. A clue to fetal gene reprogramming in heart failure. Circulation 116:258, 2007.
18. Van Rooij E: MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. J Clin Invest 117:2369, 2007.
19. Rosanio S et al.: Sudden death prophylaxis in heart failure. Int J Cardiol 119:291, 2007.
20. Lip GY, Tse HF: Management of atrial fibrillation. Lancet 370:604, 2007.
21. deGoma EM et al.: Emerging therapies for the management of decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 48:2397, 2006.
22. Anversa P et al.: Cardiac regeneration. J Am Coll Cardiol 47:1769, 2006.
23. Angelini P: Coronary artery anomalies. An entity in search of an identity. Circulation 115:1296, 2007.
24. Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.
25. Williams RG et al.: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Research in Adult Congenital Disease. J Am Coll Cardiol 47:701, 2006.
26. Warnes CA: The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 46:1, 2005.
27. Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control and repaired congenital heart disease. In Silva MD et al. (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 678.
28. Drenthen W et al.: Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. J Am Coll Cardiol 49:2303, 2007.
29. Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.
30. Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease. Nature 451:943, 2008.
31. Pierpont ME et al.: Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. A scientifi c statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 115:3015, 2007.
32. Marino B: Congenital heart disease in patients with Down's syndrome: anatomic and genetic aspects. Biomed Pharmacother 47:197, 1993.
33. Jenkins KJ et al.: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge. A scientifi c statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 115:2995, 2007.
34. Huhta JC, Hernandez-Robles JA: Homocysteine, folate, and congenital heart defects. Fetal Pediatr Pathol 24:71, 2005.
35. Webb G, Gatzoulis MA: Atrial septal defects in the adult. Recent progress and overview. Circulation 114:1645, 2006.
36. Hein R et al.: Atrial and ventricular septal defects can safely be closed by percutaneous intervention. J Interv Cardiol 18:515, 2005.
37. Hara H et al.: Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. J Am Coll Cardiol 46:1768, 2005.
38. Homma S, Sacco RL: Patent foramen ovale and stroke. Circulation 112:1063, 2005.
39. Minette MS, Sahn DJ: Ventricular septal defects. Circulation 114:2190, 2006.
40. Schneider DJ, Moore JW: Patent ductus arteriosus. Circulation 114:1873, 2006.
41. Warnes CA: Transposition of the great arteries. Circulation 114:2699, 2006.
42. Aboulhosn J, Child JS: Left ventricular outfl ow obstruction. Subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supravalvar aortic stenosis, and coarctation of the aorta. Circulation 114:2412, 2006.
43. Lashkari A et al.: Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. Clin Pediatr 38:189, 1999.
44. Topol EJ et al.: Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. Hum Mol Gen 15:R117, 2006.
45. Regieli JJ et al.: Coronary collaterals — insights in molecular determinants and prognostic relevance. Int J Cardiol 116:139, 2007.
46. Fuster V et al.: Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 46:937, 2005.
47. Falk E et al.: Coronary plaque disruption. Circulation 92:657, 1995.
48. Cohn PF: Silent myocardial ischemia: recent developments. Curr Atheroscler Rep 7:155, 2005.
49. Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 308:1583, 2005.
50. Wenger NK: Menopausal hormone therapy: is there evidence for cardiac protection? Int Urol Nephrol 36:617, 2004.
51. Boden WE et al.: Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 50:917, 2007.
52. Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 357:1121, 2007.
53. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1 and Part 2. Circulation 104:2981; 3158, 2001.
54. Heusch G et al.: Myocardial hibernation: a delicate balance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288:H984, 2005.
55. Eisen A et al.: Ischemic preconditioning: nearly two decades of research. A comprehensive review. Atherosclerosis 172:201, 2004.
56. Jaffe AS et al.: Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol 48:1, 2006.
57. Huikuri HV et al.: Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473, 2001.
58. Farb A et al.: Sudden cardiac death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. Circulation 92:1701, 1995.
59. Liberthson RR et al.: Prehospital ventricular defi brillation. Prognosis and followup course. N Engl J Med 291:317, 1974.
60. Roberts R: Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 47:9, 2006.
61. Sarkozy A, Brugada P: Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. J Cardiovasc Electrophysiol 16:S8, 2005.
62. Lehnart SE et al.: Inherited arrhythmias. A National Heart, Lung, and Blood Institute and Offi ce of Rare Diseases Workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. Circulation 116:2325, 2007.
63. Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 16:561, 2007.
64. Voelkel NF et al.: Right ventricular function and failure. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Circulation 114:1883, 2006.
65. Weitzenblum E: Chronic cor pulmonale. Heart 89:225, 2003.
66. Levine RA, Schwammenthal E: Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution. From paradoxes to unifying concepts. Circulation 112:745, 2005.
67. Elkayam U, Bitar F: Valvular heart disease and pregnancy. Part I: Native valves. J Am Coll Cardiol 46:223, 2005.

68. Goldbarg SH et al.: Insights into degenerative aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 50:1205, 2007.
69. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcifi c aortic disease. Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 111:3316, 2005.
70. Schoen FJ: Cardiac valves and valvular pathology. Update on function, disease, repair, and replacement. Cardiovasc Pathol 14:189, 2005.
71. Braverman AC et al.: The bicuspid aortic valve. Curr Probl Cardiol 30:470, 2005.
72. Roberts WC, Ko JM: Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. Circulation 111:920, 2005.
73. Cripe L et al.: Bicuspid aortic valve is heritable. J Am Coll Cardiol 44:138, 2004.
74. Hayek E et al.: Mitral valve prolapse. Lancet 365:507, 2005.
75. Robinson PN et al.: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J Med Genet 43:769, 2006.
76. Ng CM et al.: TGF-β-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. J Clin Invest 114:1586, 2004.
77. Roberts R: Another chromosomal locus for mitral valve prolapse. Close but no cigar. Circulation 112:1924, 2005.
78. Guilherme L, Kalil J: Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. Ann NY Acad Sci 1107:426, 2007.
79. Carapetis JR et al.: Acute rheumatic fever. Lancet 366:155, 2005.
80. Ferrieri P: Proceedings of the Jones Criteria Workshop. Circulation 106:2521, 2002.
81. Beynon RP et al.: Infective endocarditis. BMJ 333:334, 2006.
82. Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 345:1318, 2001.
83. Haldar SM, O'Gara PT: Infective endocarditis: diagnosis and management. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 3:310; 2006.
84. Cervera R: Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. Thromb Res 114:501, 2004.
85. Roth BL: Drugs and valvular heart diseae. N Engl J Med 356:6, 2007.
86. Lifton RP: Lasker Award to heart valve pioneers. Cell 130:971, 2007.
87. Schoen FJ: Pathology of heart valve substitution with mechanical and tissue bioprostheses. In Silver MD et al. (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 629.
88. Schoen FJ, Levy RJ: Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann Thorac Surg 79:1072, 2005.
89. Richardson P et al.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 93:841, 1996.
90. Maron BJ et al.: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circulation 113:1807, 2006.
91. Boudina S, Abel ED: Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 115:3213, 2007.
92. Ahmad F et al.: The genetic basis for cardiac remodeling. Annu Rev Genomics Hum Genet 6:185, 2005.
93. Burke A et al.: Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. Hum Pathol 36:403, 2005.
94. Cooper LT et al.: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Circulation 116:2216, 2007.
95. Stewart S et al.: Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant 24:1710, 2005.
96. Poller W et al.: Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy. J Mol Med 83:579, 2005.
97. Burkett EL, Hershberger RE: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 45:969, 2005.
98. Towbin JA, Bowles NE: Dilated cardiomyopathy: a tale of cytoskeletal proteins and beyond. J Cardiovasc Electrophysiol 17:919, 2006.
99. Gilbert-Arness E: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. Ann Clin Lab Sci 34:15, 2004.
100. Benson DW: Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. Anat Rec 280:934, 2004.
101. Kloner RA, Rezkalla SH: To drink or not to drink: that is the question. Circulation 116:1306, 2007.
102. Sliwa K et al.: Peripartum cardiomyopathy. Lancet 368:687, 2006.
103. Hilfiker-Kleiner D et al.: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 128:589, 2007.
104. Birks EJ et al.: Left ventricular assist device and drug therapy for reversal of heart failure. N Engl J Med 355:1873, 2006.
105. Frances RJ: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A review and update. Int J Cardiol 110:279, 2006.
106. Corrado D, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Clinical impact of molecular genetic studies. Circulation 113:1634, 2006.
107. Ho CY, Seidman CE: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 113:e858, 2006.
108. Seidman JG, Seidman C: The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identifi- cation to mechanistic paradigms. Cell 104:557, 2001.
109. Maron BJ: Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064, 2003.
110. Hancock EW: Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. Heart 86:343, 2001.
111. Magnani JW, Dec GW: Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. Circulation 113:876, 2006.
112. Marin-Neto JA et al.: Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 115:1109, 2007.
113. Yeh ETH et al.: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. Circulation 109:3122, 2004.
114. Floyd JD et al.: Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol 23:7685, 2005.
115. Force T et al.: Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nature 7:332, 2007.
116. Samuels MA: The brain-heart connection. Circulation 116:77, 2007.
117. Lyon AR et al.: Stress (Takotsubo) cardiomyopathy — a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced myocardial stunning. Nat Rev Clin Pract Cardiovasc Med 5:2, 2008.
118. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583, 2003.
119. Hassan W et al.: Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis and management. Tex Heart Inst J 32:178, 2005.
120. Shah KB et al.: Amyloidosis and the heart. Arch Intern Med 166:1805, 2006.
121. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.
122. Little WC, Freeman GL: Pericardial disease. Circulation 113:1622, 2006.
123. Roman MJ, Salmon JE: Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. Circulation 116:2346, 2007.
124. Wilkes D et al.: Inherited disposition to cardiac myxoma development. Nat Rev Cancer 6:157, 2006.
125. Tan CD et al.: Update on cardiac transplantation pathology. Arch Pathol Lab Med 131:1169, 2007.

13

Болезни лейкоцитов, лимфатических узлов, селезенки и тимуса

Развитие и сохранение гемопоэтических тканей 668

БОЛЕЗНИ ЛЕЙКОЦИТОВ 671

Лейкопения 671
Нейтропения и агранулоцитоз 671
Реактивная пролиферация лейкоцитов и лимфатических узлов 672
Лейкоцитоз 672
Лимфаденит 673
Неопластическая пролиферация лейкоцитов 675
Этиология и патогенез 675
Лимфоидные неоплазии 677
Миелоидные неоплазии 703
Гистиоцитоз клеток Лангерганса 715

СЕЛЕЗЕНКА 716

Спленомегалия 717
Неспецифический острый спленит 717
Застойная спленомегалия 717
Инфаркт селезенки 718
Неоплазии селезенки 718
Врожденные аномалии 719
Разрыв селезенки 719

ТИМУС 719

Нарушения развития тимуса 720
Гиперплазия тимуса 720
Тимомы 720

Компоненты гемопоэтической системы по традиции делят на *миелоидные ткани*, включающие костный мозг и происходящие из него клетки (в частности, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты и моноциты), и *лимфоидные ткани*, состоящие из лимфатических узлов, селезенки и тимуса. Однако важно учитывать, что такое разделение искусственно, если иметь в виду нормальную физиологию гемопоэтических клеток и поражающие их болезни. Хотя костный мозг содержит сравнительно немного лимфоцитов, он служит источником всех лимфоидных клеток-предшественников. В костном мозге также происходят неопластические изменения миелоидных клеток-предшественников (миелоидные лейкемии), поражающие селезенку и лимфоузлы (в меньшей степени).

Некоторые эритроцитарные расстройства, в частности иммуногемолитическая анемия (*см.* главу 14), развиваются в результате образования аутоантител, что свидетельствует о первичной роли нарушений со стороны лимфоцитов. Таким образом, невозможно четкое разграничение между заболеваниями миелоидной и лимфоидной тканей. С учетом этого мы произвольно разделили болезни гемопоэтических тканей на две главы. В данной главе предметом обсуждения стали болезни лейкоцитов, лимфатических узлов, селезенки и тимуса, а в главе 14 рассмотрены болезни эритроцитов и расстройства гемостаза.

Прежде чем излагать материал о специфических заболеваниях, кратко остановимся на происхождении кроветворных стволовых клеток (КСК), т.к. многие расстройства лейкоцитарной и эритроцитарной систем сопровождаются нарушениями развития и созревания клеток.

Развитие и сохранение гемопоэтических тканей

Предшественники клеток крови впервые появляются в желточном мешке в течение 3-й недели эмбрионального развития, однако считается, что сформировавшиеся КСК образуются на несколько недель позднее в мезодерме аортально-гонадно-мезонефральной области [1].

На протяжении 3-го месяца эмбриогенеза КСК мигрируют в печень, которая становится главным местом образования клеток крови вплоть до ранних сроков после рождения. На 4-м месяце эмбриогенеза КСК вновь меняют свою локализацию, на этот раз перемещаясь в костный мозг.

Ко времени рождения костный мозг всех костей плода гемопоэтически активен, а гемопоэз в печени сохраняется лишь на незначительном уровне в отдельных очагах и прекращается вскоре после рождения ребенка. До полового созревания гемопоэтически активный костный мозг обнаруживается во всех костях скелета, но вскоре после этого его локализация ограничивается лишь осевым скелетом.

Таким образом, у здорового взрослого человека только ≈ 50% костномозгового пространства гемопоэтически активно.

Форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты и лейкоциты) берут начало от общих клеток-предшественников — КСК, представляющих собой плюрипотентные клетки, которые находятся на вершине иерархической лестницы костномозговых клеток-предшественников (рис. 13.1). Большинство данных, подтверждающих эту схему, получено в исследованиях на мышах, однако считают, что гемопоэз у человека происходит сходным образом. КСК дают начало плюрипотентным клеткам двух типов — *общим лимфоидным клеткам-предшественникам* и *общим миелоидным клеткам-предшественникам*. Общие лимфоидные клетки-предшественники служат источником образования предшественников Т-клеток, В-клеток и естественных клеток-киллеров (NK-клеток). Мы вернемся к вопросу о происхождении лимфоидных клеток, когда будем рассматривать опухоли, образующиеся из этих клеток.

Из общих миелоидных клеток-предшественников образуются различные типы *коммитированных клеток-предшественников*, ограниченных в своем развитии определенными линиями дифференцировки. Эти клетки получили наименование *колониеобразующих единиц* (КОЕ) (*см.* рис. 13.1), т.к. при выращивании в культуре они образуют колонии зрелых клеток специфических типов. Из различных коммитированных клеток-предшественников образуются морфологически распознаваемые клетки-предшественники, такие как миелобласты, проэритробласты и мегакариобласты, которые, в свою очередь, превращаются в зрелые нейтрофилы, эритроциты и тромбоциты.

КСК обладают двумя существенными свойствами, необходимыми для поддержания гемопоэза: плюрипотентностью и способностью к самообновлению. Благодаря плюрипотентности одиночная КСК в состоянии генерировать все зрелые кроветворные стволовые клетки. Когда КСК делится, по меньшей мере одна дочерняя клетка должна самообновляться, чтобы избежать истощения популяции стволовых клеток. Считается, что деление с самообновлением происходит в специализированной костномозговой нише, где клетки стромы и секретируемые факторы обеспечивают питание КСК и каким-то образом способствуют их сохранению [2]. Как уже упоминалось, КСК мигрируют во время эмбрионального развития, т.е. являются подвижными. При определенных условиях, особенно в случае выраженного стресса (например, тяжелой анемии), КСК костного мозга мобилизуются и появляются в периферической крови. В этих ситуациях иногда происходит индукция, или раскрытие, дополнительных ниш для КСК в других тканях, в частности в селезенке и печени, которые затем становятся местами экстрамедуллярного гемопоэза.

Ответ костного мозга на кратковременные физиологические изменения регулируют гемопоэтические факторы роста, действуя на коммитированные клетки-предшественники. Поскольку зрелые элементы крови представляют собой терминально дифференцированные клетки с конечной продолжительностью жизни, их количество должно постоянно возобновляться. При некоторых делениях КСК одиночная дочерняя клетка

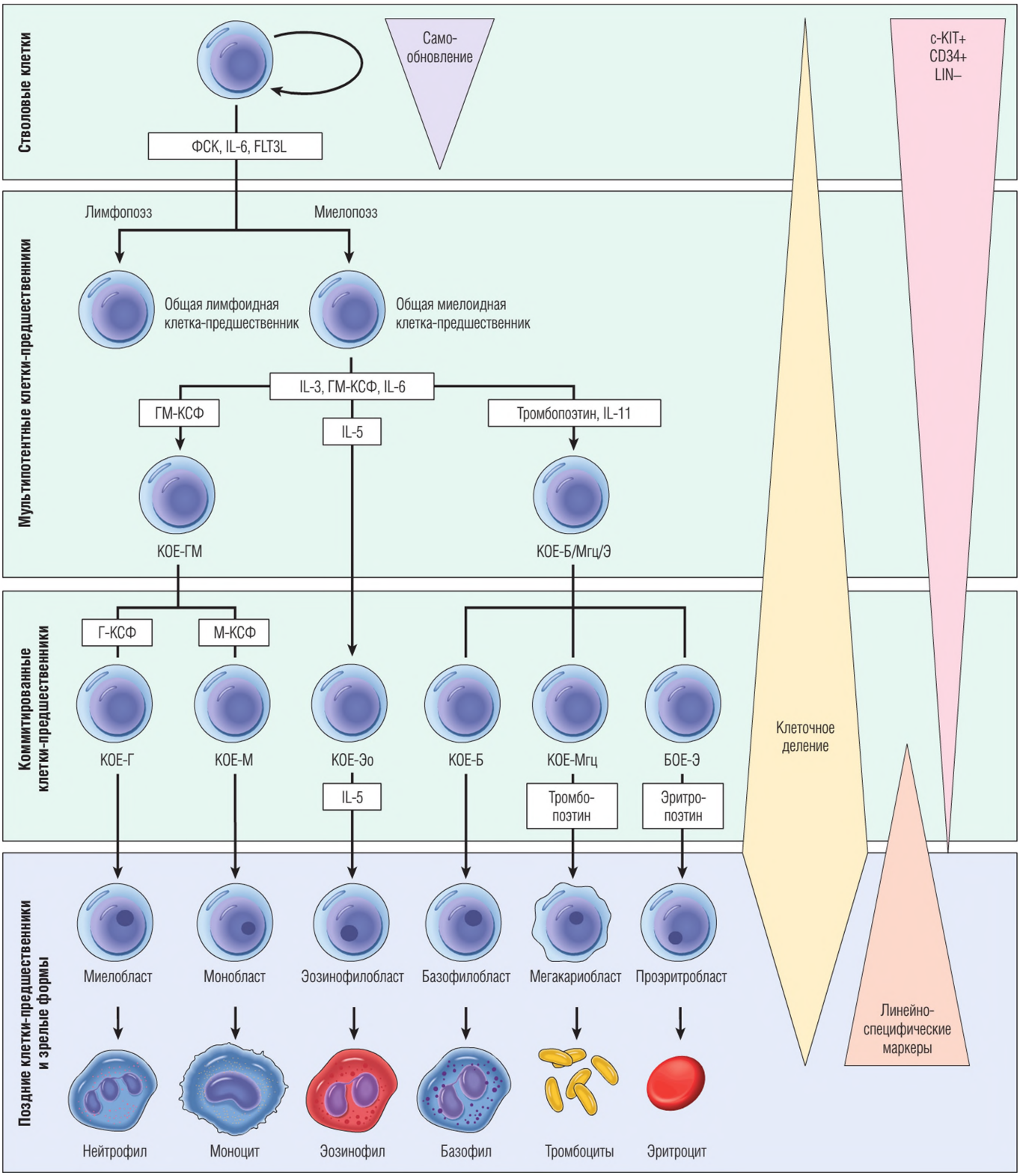


РИС. 13.1 Дифференцировка клеток крови. FLT3L — лиганд FLT3; IL — интерлейкин; LIN– — отрицательный по линейно-специфическим маркерам; БОЕ-Э — бурстообразующая единица эритроцитов; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; КОЕ-Б — колониеобразующая единица базофилов; КОЕ-Г — колониеобразующая единица гранулоцитов; КОЕ-ГМ — колониеобразующая единица гранулоцитов и моноцитов; КОЕ-М — колониеобразующая единица моноцитов; КОЕ-Мгц — колониеобразующая единица мегакариоцитов; КОЕ-Э — колониеобразующая единица эритроцитов; КОЕ-Эо — колониеобразующая единица эозинофилов; М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФСК — фактор стволовых клеток.

начинает дифференцироваться. Переступив этот порог, новые коммитированные клетки утрачивают способность к самообновлению и вступают на уже необратимый путь, ведущий к терминальной дифференцировке и гибели. Однако по мере дифференцировки они начинают экспрессировать рецепторы для факторов роста, стимулирующих кратковременный рост и выживаемость этих дифференцирующихся клеток. Некоторые факторы роста, например фактор стволовых клеток (называемый также *лигандом c-KIT*) и лиганд FLT3, действуют на очень ранние коммитированные клетки-предшественники. Другие факторы, такие как эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и тромбопоэтин, действуют на коммитированные клетки-предшественники с более ограниченным потенциалом. Обратная связь, опосредуемая факторами роста, регулирует ответ костного мозга, сохраняя количество форменных элементов крови в определенных границах (табл. 13.1).

При многих заболеваниях продукция клеток крови изменяется. Костный мозг является основным источником всех клеток врожденной и адаптивной иммунной системы и реагирует на инфекции или воспалительные стимулы увеличением продукции гранулоцитов под влиянием специфических факторов роста и цитокинов. Другие расстройства ассоциируются с нарушениями гемопоэза, ведущими к дефициту одного или нескольких типов клеток крови. Первичные опухоли гемопоэтической ткани относят к наиболее значимым заболеваниям, нарушающим функции костного мозга. Специфические генетические болезни, инфекции, токсины и дефицит питания, а также хроническое воспаление, вызванное любыми причинами, способны уменьшать образование клеток крови костным мозгом.

Опухоли гемопоэтического происхождения часто ассоциируются с мутациями, блокирующими созревание клеток или устраняющими их зависимость от факторов роста. Конечный эффект такого нарушения состоит в нерегулируемой клональной экспансии гемопоэтических элементов, которые замещают нормальные клетки-предшественники в костном мозге и часто распространяются на другие гемопоэтические ткани. В некоторых случаях эти опухоли возникают из трансформированных КСК (с ограниченной способностью к дифференцировке в клетки многих линий), в иных ситуациях трансформированные КСК превращаются в более дифференцированные клетки-предшественники, имеющие аномальную способность к самообновлению. Отражает ли такая ситуация просто блокаду дифференцировки или является следствием реактивации программы экспрессии генов, поддерживающих самообновление нормальных КСК, — вопрос для исследователей.

ТАБЛИЦА 13.1 Референсные значения для форменных элементов крови у взрослых*

Тип клеток	Значения
Лейкоциты (× 10^3/мкл)	4,8–10,8
Гранулоциты (%)	40–70
Нейтрофилы (× 10^3/мкл)	1,4–6,5
Лимфоциты (× 10^3/мкл)	1,2–3,4
Моноциты (× 10^3/мкл)	0,1–0,6
Эозинофилы (× 10^3/мкл)	0–0,5
Базофилы (× 10^3/мкл)	0–0,2
Эритроциты (× 10^3/мкл)	4,3–5,0 (мужчины); 3,5–5,0 (женщины)
Тромбоциты (× 10^3/мкл)	150–450

* Референсные значения варьируют в разных лабораториях. При оценке результатов следует пользоваться величинами, установленными в конкретной лаборатории.

Морфология. Костный мозг является уникальной микросредой, где происходят пролиферация, дифференцировка и высвобождение клеток крови. Он заполнен сетью тонкостенных синусоидов, выстланных одним слоем эндотелиальных клеток, основу которого составляют прерывистая базальная мембрана и адвентициальные клетки. В интерстиции находятся скопления кроветворных и жировых клеток. Дифференцированные клетки крови переходят в кровоток через эндотелиальные клетки.

Организация нормального костного мозга отличается целесообразностью. Так, нормальные мегакариоциты, располагающиеся вблизи синусоидов, имеют цитоплазматические выросты, отпочковывающие образующиеся тромбоциты в кровоток. Клетки-предшественники эритроцитов часто окружены макрофагами (так называемыми *клетками-нянями*), передающими эритроцитам некоторое количество железа, необходимого для синтеза гемоглобина. Заболевания, нарушающие строение костного мозга, например гранулематозные болезни или метастазы злокачественных опухолей, могут вызвать аномальное высвобождение незрелых клеток-предшественников в периферический кровоток — процесс, называемый *лейкоэритробластозом*.

Лучший способ изучения морфологии кроветворных клеток — исследование мазков, приготовленных из аспиратов костного мозга. Наиболее зрелые костномозговые клетки-предшественники можно идентифицировать только на основе их морфологии. Незрелые клетки-предшественники (бластные формы) различных типов морфологически сходны, поэтому для их идентификации используют линейно-специфические антитела и гистохимические маркеры (*см.* далее описание лейкоцитарных неоплазий).

Биопсия — хороший метод определения активности костного мозга. У здоровых взрослых людей соотношение между жировыми клетками и гемопоэтическими элементами приблизительно 1 : 1. При гипопластических состояниях (например, при апластической анемии) доля жировых клеток существенно возрастает. И наоборот, жировые клетки почти исчезают, когда костный мозг поражен гемопоэтическими опухолями, а также при заболеваниях, характеризующихся компенсаторной гиперплазией (например, при гемолитических анемиях) и неопластической пролиферацией (в частности, при лейкемии). Другие болезни (например, метастазирующие опухоли и гранулематозные заболевания) индуцируют местный фиброз костного мозга. Материал пораженных участков обычно не удается аспирировать, и для их исследования лучше прибегнуть к биопсии.

БОЛЕЗНИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Болезни лейкоцитов можно классифицировать на две группы: *пролиферативные болезни*, при которых происходит экспансия лейкоцитов, и *лейкопению*, определяемую как дефицит лейкоцитов. Пролиферация лейкоцитов может быть реактивной или неопластической. Поскольку главная функция лейкоцитов состоит в защите организма, реактивная пролиферация в ответ на первичное заболевание, часто вызванное каким-либо микроорганизмом, — обычное явление. Неопластические расстройства наблюдаются реже, но клинически они более важны. Далее будут описаны лейкопенические состояния и кратко подытожены данные об общих реактивных расстройствах, затем детально будет рассмотрена злокачественная пролиферация лейкоцитов.

Лейкопения

Количество циркулирующих в крови лейкоцитов может заметно снижаться при разнообразных нарушениях. Аномально низкое содержание лейкоцитов обычно обусловлено снижением количества нейтрофилов (*нейтропенией*). *Лимфопения* (снижение количества лимфоцитов) встречается реже; помимо врожденных иммунодефицитных заболеваний (*см.* главу 6) ее часто наблюдают на поздних стадиях инфекции, вызванной ВИЧ, после лечения глюкокортикостероидами или цитотоксическими препаратами, при аутоиммунных расстройствах, дефиците питания и некоторых острых вирусных инфекциях. В последнем случае причиной лимфопении является активация лимфоцитов, а не истинное снижение их количества. Острые вирусные инфекции индуцируют продукцию интерферонов типа I, активирующих Т-лимфоциты и изменяющих экспрессию ряда поверхностных белков, которые регулируют миграцию (хоуминг) Т-клеток. Эти изменения приводят к секвестрации активированных Т-клеток в лимфоузлах и повышенной адгезии этих клеток к эндотелию. И то и другое способствует развитию лимфопении. Гранулоцитопения нередко ассоциируется со значительным снижением функции гранулоцитов — обстоятельство, заслуживающее дальнейшего обсуждения.

НЕЙТРОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ

Нейтропения встречается в самых разнообразных ситуациях. Агранулоцитоз (клинически значимое снижение количества циркулирующих гранулоцитов) приводит к серьезным последствиям, делая человека чрезвычайно восприимчивым к бактериальным инфекциям и микозам.

Патогенез. Снижение количества циркулирующих гранулоцитов происходит при неадекватном или неэффективном гранулопоэзе или ускоренном удалении нейтрофилов из крови либо их разрушении.

Неадекватный или неэффективный гранулопоэз наблюдается при:

- супрессии КСК, например при апластической анемии (*см.* главу 14) и разнообразных инфильтративных нарушениях костного мозга (опухолях, гранулематозных заболеваниях и т.д.). В этих случаях гранулоцитопения сопровождается анемией и тромбоцитопенией;
- супрессии коммитированных клеток-предшественников гранулоцитов в результате воздействия некоторых лекарственных средств (*см.* далее);
- заболеваниях, ассоциированных с неэффективным гемопоэзом, например мегалобластных анемиях (*см.* главу 14) и миелодиспластических синдромах, когда дефектные клетки-предшественники погибают в костном мозге;
- редких врожденных дефектах специфических генов, когда нарушается дифференцировка гранулоцитов (например, при синдроме Костмана).

Ускоренное удаление или разрушение нейтрофилов происходит при:

- иммуноопосредованном повреждении нейтрофилов, которое может быть идиопатическим, связанным с иммунным расстройством (например, СКВ) или быть следствием влияния лекарственных средств;
- спленомегалии, когда секвестрация нейтрофилов в селезенке приводит к их избыточному разрушению, обычно ассоциированному с повышенным разрушением эритроцитов и тромбоцитов;
- повышенной утилизации нейтрофилов на периферии, например при распространенных бактериальных, риккетсиозных инфекциях и микозах.

Наиболее частой причиной агранулоцитоза служит лекарственная токсичность. Некоторые лекарственные средства, например алкилирующие агенты и антиметаболиты, используемые для лечения опухолей, вызывают дозозависимый агранулоцитоз. Такие лекарственные средства угнетают функцию костного мозга, поэтому нарушается образование эритроцитов и тромбоцитов. Агранулоцитоз может быть результатом реакции идиосинкразии в ответ на разнообразные лекарственные средства, например аминопирин, хлорамфеникол, сульфонамиды, хлорпромазин, тиоурацил и фенилбутазон. Нейтропения, индуцированная хлорпромазином и родственными фенотиазинами, развивается вследствие токсического воздействия на клетки-предшественники гранулоцитов в костном мозге. В отличие от этого агранулоцитоз после введе-

ния аминопирина, тиоурацила и некоторых сульфонамидов возникает, вероятно, вследствие опосредованной антителами деструкции зрелых нейтрофилов, механизм которой сходен с таковым при иммуногемолитических анемиях (*см.* главу 14).

У некоторых пациентов с приобретенной идиопатической нейтропенией обнаруживают аутоантитела к антигенам, специфичным для нейтрофилов. Тяжелая нейтропения может сопутствовать моноклональной пролиферации больших гранулярных лимфоцитов (*лейкемия из больших гранулярных лимфоцитов*) [3]. Механизм этой нейтропении неясен. Наиболее вероятной причиной может быть супрессия костномозговых клеток-предшественников гранулоцитов продуктами неопластических клеток (обычно цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+).

Морфология. Изменения в костном мозге зависят от вызвавшей их причины. При избыточном разрушении нейтрофилов на периферии костный мозг обычно обогащен клетками в результате компенсаторного повышения количества клеток-предшественников гранулоцитов. Повышенное содержание клеток (*гиперклеточность*) наблюдается, как правило, при неэффективном гранулопоэзе, например при мегалобластной анемии и миелодиспластическом синдроме. Агранулоцитоз, вызванный агентами, супрессирующими или разрушающими клетки-предшественники гранулоцитов, ассоциируется со снижением количества клеток в костном мозге.

Следствием агранулоцитоза являются разнообразные инфекции. Характерно появление язвенных некротизирующих поражений десен, дна полости рта, слизистой оболочки щек, глотки или других структур полости рта (*агранулоцитарная ангина*). Обычно эти поражения глубокие, покрытые серыми или черно-зелеными некротическими пленками, из которых можно выделить многочисленные бактерии или грибы. Реже подобные язвенные поражения возникают на коже, во влагалище, анусе или желудочно-кишечном тракте. Тяжелые, опасные для жизни инфекции, вызываемые бактериями или грибами, могут поражать легкие, мочевой тракт и почки. Пациенты с нейтропенией имеют повышенный риск развития глубоких инфекций, вызываемых грибами родов *Candida* и *Aspergillus*. В очагах инфекции часто обнаруживают интенсивный рост микроорганизмов на фоне слабого лейкоцитарного ответа. В наиболее тяжелых случаях бактерии образуют колонии (*ботриомикоз*), напоминающие колонии на агаровых пластинках.

Клинические признаки. Симптомы и признаки нейтропении тесно связаны с инфекцией и включают недомогание, озноб и лихорадку, вслед за которыми появляются заметная слабость и утомляемость. При агранулоцитозе инфекции часто имеют агрессивный характер и могут привести к летальному исходу в течение нескольких часов или суток.

Тяжелые инфекции развиваются при количестве нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3. Поскольку течение инфекции нередко становится молниеносным, необходимо при первых же симптомах назначать антибиотики широкого спектра действия. В некоторых случаях нейтропении, например после миелосупрессивной химиотерапии, терапия заключается в назначении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, стимулирующего образование гранулоцитов из костномозговых клеток-предшественников.

Реактивная пролиферация лейкоцитов и лимфатических узлов

ЛЕЙКОЦИТОЗ

Лейкоцитоз — это увеличение количества лейкоцитов в крови вследствие реакции на разнообразные воспалительные процессы.

Патогенез. На количество лейкоцитов в крови оказывает влияние ряд факторов:

- количество миелоидных и лимфоидных клеток-предшественников и объем клеточного пула в костном мозге, тимусе, крови и периферических тканях;
- скорость высвобождения клеток из резервного пула в кровоток;
- количество клеток, прилипающих к стенкам кровеносных сосудов в определенный момент времени (маргинальный пул);
- скорость экстравазации клеток в ткани.

Как было сказано в главе 2, гомеостаз лейкоцитов поддерживается цитокинами, факторами роста и молекулами адгезии, оказывающими влияние на коммитирование, пролиферацию, дифференцировку и экстравазацию лейкоцитов и их клеток-предшественников. В табл. 13.2 перечислены основные механизмы лейкоцитоза и его причины, из которых наиболее важной является инфекция. При острой инфекции происходит быстрое увеличение количества выходящих из костномозгового пула зрелых гранулоцитов. При длительной инфекции высвобождающиеся IL-1, TNF и другие воспалительные цитокины стимулируют на

ТАБЛИЦА 13.2 Механизмы и причины лейкоцитоза

Повышенная продукция лейкоцитов в костном мозге
Хроническая инфекция или воспаление (зависимость от факторов роста)
Паранеоплазии (например, лимфома Ходжкина; зависимость от факторов роста)
Миелопролиферативные заболевания (например, хроническая миелоидная лейкемия; независимость от факторов роста)
Повышенное высвобождение лейкоцитов из костномозговых депо
Эндотоксемия
Инфекция
Гипоксия
Уменьшение маргинального пула лейкоцитов
Физическая нагрузка
Катехоламины
Сниженная экстравазация лейкоцитов в ткани
Прием глюкокортикостероидов

несколько дней повышенную продукцию Т-клетками и стромальными клетками костного мозга гемопоэтических факторов роста, усиливающих пролиферацию и дифференцировку коммитированных клеток-предшественников гранулоцитов. Повышенная продукция гемопоэтических факторов роста, в свою очередь, увеличивает продукцию нейтрофилов.

Некоторые факторы роста стимулируют продукцию преимущественно одного типа лейкоцитов. Например, IL-5 влияет на продукцию эозинофилов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — на продукцию нейтрофилов. Эти факторы образуются в ответ на различные патогенные стимулы. В результате в разных клинических ситуациях можно наблюдать один из пяти основных типов лейкоцитоза: нейтрофилию, эозинофилию, базофилию, моноцитоз или лимфоцитоз (табл. 13.3).

В случае сепсиса или тяжелых воспалительных расстройств (например, болезни Кавасаки) лейкоцитоз часто сопровождается морфологическими изменениями нейтрофилов: появляются токсичные гранулы, тельца Деле (рис. 13.2) и цитоплазматические вакуоли. Токсичные гранулы выглядят грубее и темнее нормальных гранул нейтрофилов и представляют собой аномальные азурофильные гранулы. Тельца Деле — это участки расширенного эндоплазматического ретикулума, имеющие вид голубых цитоплазматических пятен.

Различить реактивный и неопластический лейкоцитоз в большинстве случаев нетрудно, однако в двух ситуациях могут возникнуть сомнения. В одном случае острые вирусные инфекции, особенно у детей, могут привести к появлению большого количества активированных лимфоцитов, напоминающих неопластические лимфоидные клетки. В другом случае (при тяжелых инфекциях) в крови может появиться большое количество незрелых гранулоцитов — так называемая *лейкемоидная реакция*, при которой картина крови сходна с миелоидной лейкемией. Различить реактивный и неопластический лейкоцитоз помогают специальные лабораторные исследования (*см.* далее).

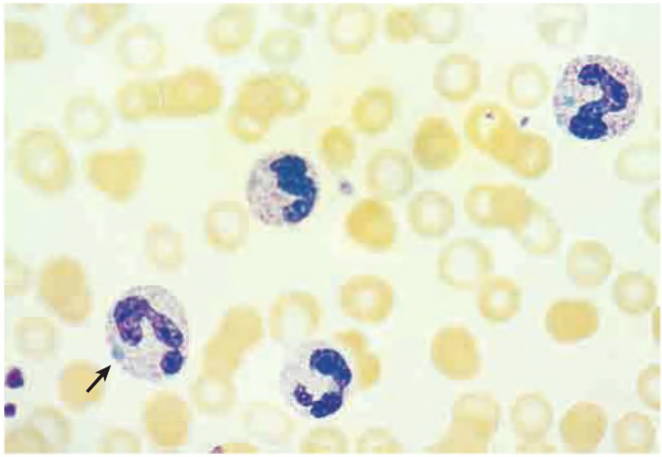


РИС. 13.2 Реактивные изменения нейтрофилов. Мазок периферической крови пациента с бактериальным сепсисом. Видны нейтрофилы, содержащие большие пурпурные токсичные гранулы и участки расширенного эндоплазматического ретикулума, имеющие вид голубых пятен в цитоплазме (тельца Деле) (*стрелка*).

ЛИМФАДЕНИТ

После инициального развития клеток-предшественников и их превращения в В-клетки (в костном мозге) и Т-клетки (в тимусе) лимфоциты поступают в кровоток и под влиянием специфических цитокинов и хемокинов мигрируют в лимфоузлы, селезенку, миндалины, аденоиды и пейеровы бляшки. Лимфоузлы, содержащие наиболее распространенную и легко доступную лимфоидную ткань, часто служат объектом диагностического исследования. Они представляют собой диск-

ТАБЛИЦА 13.3 Типы и причины лейкоцитоза

Тип лейкоцитоза	Причины
Нейтрофилия	Острые бактериальные инфекции, особенно вызываемые пиогенными микроорганизмами; асептическое воспаление, вызванное некрозом тканей (инфаркт миокарда, ожоги)
Эозинофилия	Аллергические расстройства (например, астма, сенная лихорадка); некоторые кожные болезни (например, пузырчатка, герпетиформный дерматит); паразитарные инвазии; реакции на лекарства; некоторые неоплазии (например, лимфома Ходжкина и отдельные неходжкинские лимфомы); коллагеновые сосудистые нарушения и некоторые васкулиты; атероэмболическая болезнь (преходящая)
Базофилия	Возникает редко, часто служит показателем миелопролиферативного заболевания (например, хронической миелоидной лейкемии)
Моноцитоз	Хронические инфекции (например, туберкулез), бактериальный эндокардит, риккетсиоз и малярия; коллагеновые сосудистые нарушения (например, системная красная волчанка); воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит)
Лимфоцитоз	Сопровождает моноцитоз при многих расстройствах, ассоциированных с хронической иммунной стимуляцией (например, туберкулез, бруцеллез); вирусные инфекции (например, гепатит А, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр); инфекция *Bordetella pertussis*

ретные инкапсулированные структуры, содержащие хорошо организованные В-клеточные и Т-клеточные зоны, где присутствуют многочисленные фагоциты и антигенпрезентирующие клетки (*см.* главу 6, рис. 6.6).

Активация резидентных иммунных клеток приводит к морфологическим изменениям в лимфоузлах. При антигенной стимуляции первичные фолликулы в течение нескольких дней увеличиваются в размерах и превращаются в бледно окрашенные герминативные центры — высокодинамичные структуры, в которых В-клетки приобретают способность продуцировать высокоаффинные антитела к специфическим антигенам. Паракортикальные Т-клеточные зоны также могут подвергнуться гиперплазии. Степень и характер морфологических изменений зависят от стимула и интенсивности ответа организма. Тривиальные ранения и инфекции вызывают слабые изменения, тогда как более серьезные инфекции неизбежно приводят к увеличению лимфоузлов, а иногда и к рубцовым изменениям. По этой причине лимфоузлы взрослых почти никогда не бывают покоящимися. Часто бывает необходимо отличить морфологические изменения, оставшиеся после излеченной патологии, от изменений, возникающих при текущем заболевании.

Инфекции и воспалительные стимулы вызывают регионарные или системные иммунные реакции в лимфоузлах. Некоторые из этих реакций с особой морфологической картиной описаны в других главах. В большинстве случаев реакции в лимфоузлах стереотипны и проявляются острым или хроническим неспецифическим лимфаденитом.

Острый неспецифический лимфаденит

Острый неспецифический лимфаденит в области шеи — наиболее частое явление при инфекциях зубов и миндалин вследствие вовлечения дренирующих лимфоузлов. Лимфаденит в подмышечной или паховой области — результат инфекций конечностей. Острый лимфаденит может возникнуть в мезентериальных лимфоузлах, дренирующих аппендикс (*острый аппендицит*). К сожалению, другие самоограничивающиеся инфекции также могут вызвать острый мезентериальный лимфаденит, индуцируя симптомы, имитирующие острый аппендицит. В таких случаях дифференциальная диагностика представляет большую сложность для хирурга. Системные вирусные инфекции (особенно у детей) и бактериемия часто вызывают острую генерализованную лимфаденопатию.

Морфология. Макроскопически лимфоузлы выглядят набухшими, имеют серо-красный цвет, т.к. наполнены кровью. При микроскопическом исследовании хорошо видны крупные герминативные центры с многочисленными фигурами митоза. Макрофаги часто содержат зернистый детрит, источником которого служат погибшие бактерии или некротизированные клетки. Если возбудителем является пиогенный микроорганизм, то центры фолликулов могут некротизироваться. Иногда весь лимфоузел превращается в мешочек, наполненный гноем. При менее тяжелых реакциях рассеянные нейтрофилы инфильтрируют пространство вокруг фолликулов и скапливаются внутри лимфоидных синусов. Эндотелиальные клетки, выстилающие синусы, подвергаются гиперплазии.

В случае острого неспецифического лимфаденита лимфоузлы увеличенные и болезненные. При обширном абсцессе лимфоузлы становятся флюктуирующими, кожа над ними краснеет. Иногда при гнойной инфекции содержимое лимфоузла проникает через его капсулу и в коже образуется дренирующий канал. Излечение таких поражений ассоциируется с образованием рубца.

Хронический неспецифический лимфаденит

Постоянные иммунные стимулы вызывают различные реакции в лимфоузлах.

Морфология. Фолликулярную гиперплазию вызывают стимулы, активирующие гуморальный иммунный ответ. Ее отличительный признак — присутствие крупных продолговатых герминативных центров (*вторичных фолликулов*), окруженных кольцом малых покоящихся наивных В-клеток (*мантийная зона*) (рис. 13.3). При фолликулярной гиперплазии в герминативных центрах есть две зоны: (1) темная зона, содержащая пролиферирующие бластоподобные В-клетки (*центробласты*); (2) светлая зона, в которой находятся В-клетки с неправильными или расщепленными контурами ядер (*центроциты*). Между В-клетками раскинута неприметная сеть антигенпрезентирующих фолликулярных дендритных клеток и макрофагов (часто называемых *макрофагами, содержащими окрашивающиеся включения*), в которых присутствует ядерный детрит В-клеток, подвергающихся апоптозу, если эти клетки не способны продуцировать антитела с высокой аффинностью к антигену.

Фолликулярную гиперплазию могут вызвать ревматоидный артрит, токсоплазмоз и ВИЧ-инфекция на ранних стадиях. Эта форма гиперплазии морфологически подобна фолликулярной лимфоме (*см.* далее). Признаками реактивной гиперплазии являются: (1) сохранение структуры лимфоузла, включая межфолликулярные Т-клеточные зоны и синусоиды; (2) четкие различия формы и размера фолликулов; (3) часто встречающиеся фигуры митоза, фагоцитирующие макрофаги и распознаваемые светлая и темная зоны. Все эти признаки отсутствуют в неопластических фолликулах.

Паракортикальную гиперплазию вызывают стимулы, индуцирующие Т-клеточный иммунный ответ, в частности острые вирусные инфекции (например, инфекционный мононуклеоз). Обычно Т-клеточные области содержат иммунобласты — активированные Т-клетки, которые в 3–4 раза больше по величине, чем покоящиеся лимфоциты, с круглыми ядрами, открытым хроматином, несколькими заметными ядрышками и умеренным количеством бледной цитоплазмы.

Расширенные Т-клеточные области вторгаются в В-клеточные фолликулы и при особенно сильных реакциях просто «стирают» границы между этими областями и фолликулами. В таких случаях иммунобласты могут быть столь многочисленными, что приходится проводить специальные исследования, чтобы исключить лимфоидную опухоль. Кроме того, часто наблюдается гипертрофия синусоидных и сосудистых эндотелиальных клеток, что сопровождается инфильтрацией макрофагами и эозинофилами.

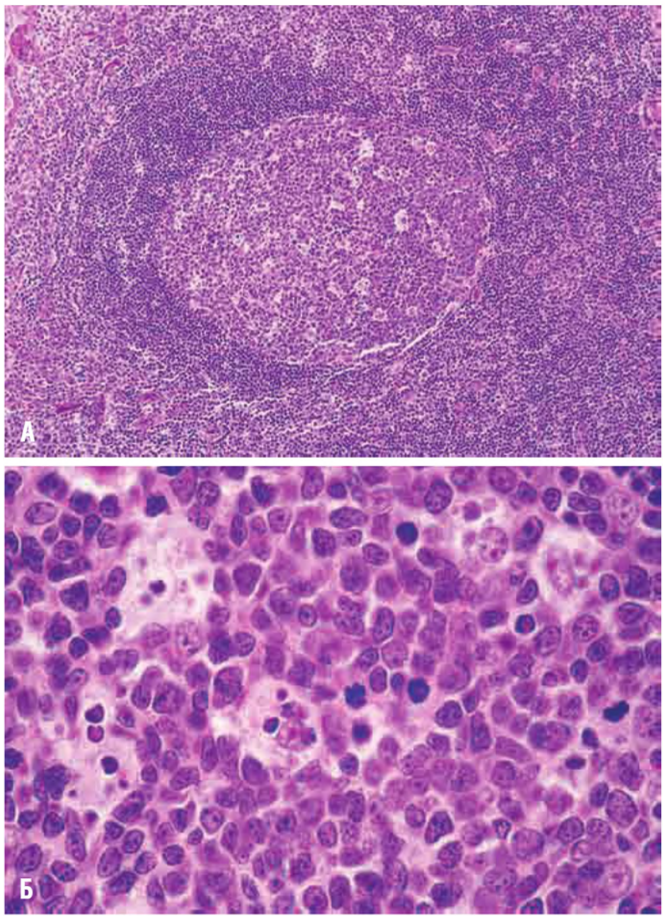


РИС. 13.3 Фолликулярная гиперплазия. **(А)** При малом увеличении видны реактивный фолликул и окружающая его мантийная зона (темного цвета) в левой половине фолликула. Мантийная зона прилегает к светлой зоне герминативного центра, а правая половина фолликула представляет собой темную зону герминативного центра. **(Б)** При большом увеличении в темной зоне видны несколько фигур митоза и многочисленные макрофаги, содержащие фагоцитированные фрагменты апоптозных клеток (окрашивающиеся включения).

Синусный гистиоцитоз (называемый также *ретикулярной гиперплазией*) заключается в увеличении количества и размера клеток, выстилающих лимфатические синусоиды. Эта форма гиперплазии хотя и неспецифична, но может быть особенно выражена в лимфоузлах, дренирующих злокачественные опухоли, например карциному молочной железы. Выстилающие синусоиды эндотелиальные клетки заметно гипертрофированы, количество макрофагов существенно увеличено, что приводит к расширению и растяжению синусов.

При хронических иммунных реакциях лимфоузлы безболезненны, т.к. увеличиваются медленно. Хронический лимфаденит особенно часто поражает паховые и подмышечные лимфоузлы, дренирующие сравнительно большие области тела, подвергшиеся повреждениям.

Результатом хронических иммунных реакций могут стать организованные скопления лимфоидных клеток в нелимфоидных тканях. Примером этого служит хронический гастрит, вызываемый *H. pylori*: в слизистой оболочке обнаруживаются агрегаты лимфоцитов, имитирующие пейеровы бляшки. Подобный феномен обнаружен при ревматоидном артрите — в воспаленной синовиальной ткани часто находят В-клеточные фолликулы. Возможно, образование этих экстранодальных, индуцированных воспалением скоплений лимфоидных клеток обусловлено присутствием лимфотоксина — цитокина, необходимого для формирования нормальных пейеровых бляшек [4].

Неопластическая пролиферация лейкоцитов

Самой клинически значимой патологией системы лейкоцитов является их малигнизация. Злокачественные болезни лейкоцитов подразделяют на несколько категорий:

- *лимфоидные неоплазии*. Включают гетерогенную группу опухолей В-, Т- и NK-клеточного происхождения. Во многих случаях фенотип неопластических клеток напоминает фенотип определенных стадий дифференцировки нормальных лимфоцитов — признак, используемый для диагностики и классификации этих патологий;
- *миелоидные неоплазии*. Возникают из ранних гемопоэтических клеток-предшественников. Выделяют 3 группы миелоидных неоплазий: острые миелоидные лейкемии (накопление в костном мозге незрелых клеток-предшественников); миелодиспластические синдромы (ассоциируются с неэффективным гемопоэзом и возникающей в результате этого цитопенией в периферической крови); миелопролиферативные заболевания (повышенная продукция одного или нескольких терминально дифференцированных миелоидных элементов, например гранулоцитов, обычно приводит к увеличению количества клеток в периферической крови);
- *гистиоцитозы*. Относят к редким пролиферативным нарушениям системы макрофагов и дендритных клеток. Морфологический термин «гистиоциты» (буквально: тканевые клетки) уже стал архаичным, однако его по-прежнему используют. Клетки Лангерганса, особый тип незрелых дендритных клеток, подвержены целому спектру неопластических расстройств — гистиоцитозам клеток Лангерганса.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Неопластические изменения лейкоцитов крайне вариабельны. Рассмотрим несколько общих вопросов этиологии и патогенеза данных расстройств.

Хромосомные транслокации и другие приобретенные мутации. В большинстве случаев лейкоцитарных неоплазий выявляют хромосомные аномалии, чаще всего транслокации. Как было кратко отмечено в главе 7, многие специфические перестройки хромосом

ассоциируются с определенными неоплазиями, что свидетельствует о существенной роли хромосомных аномалий в генезе этих неоплазий.

Гены играют решающую роль в развитии, росте и выживании нормальных клеток-предшественников, и результатом мутаций генов может быть образование доминантно-негативного белка, нарушающего функцию клетки (утрата функции), или аномального усиления какого-то вида активности (приобретение функции).

В некоторых опухолях различные аберрации имеют одинаковые функциональные последствия в результате конвергенции аберраций на общем важном сигнальном пути или на факторе транскрипции. Примером могут служить MALT-лимфомы (*опухоли из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками*, или *мальтомы*) (*см.* главу 17) и В-клеточные лимфомы, развивающиеся в слизистой оболочке вне лимфатических узлов. Эти лимфомы часто ассоциируются с транслокациями гена *MALT1* или *BCL10*.

Белки MALT1 и BCL10 связываются с другим белковым комплексом, регулирующим активность ядерного фактора каппа В (NF-κB) — фактора транскрипции, играющего жизненно важную роль в функционировании нормальных лимфоцитов. Конечный эффект транслокации гена *MALT1* и гена *BCL10* одинаков — нарушение регуляции комплекса MALT1–BCL10, которое вызывает конститутивную активацию NF-κB [5] и, как будет показано далее, играет определенную роль в патогенезе многих злокачественных лимфоидных опухолей [6].

Онкобелки, образующиеся в результате геномных аберраций, нередко блокируют созревание клеток. Многие из онкобелков останавливают дифференцировку клетки, часто на стадии быстрого деления. Значение созревания наиболее очевидно при острых лейкемиях, когда доминантно-негативные мутации факторов транскрипции, интерферирующих с ранними стадиями дифференцировки лимфоидных или миелоидных клеток, сочетаются с мутациями, активирующими тирозинкиназы, которые повышают выживаемость и пролиферацию клеток (рис. 13.4). Это относится также к более зрелым лимфоидным опухолям. Например, *BCL6* кодирует фактор транскрипции, экспрессированный в В-клетках герминативного центра. В отсутствие *BCL6* герминативный центр не образуется. Однако функция *BCL6* в герминативном центре должна быть выключена, чтобы В-клетки могли созревать до В-клеток памяти и плазматических клеток. Как будет показано далее, аберрации, повышающие экспрессию *BCL6* и предотвращающие снижение его экспрессии, — весьма частое явление в некоторых лимфомах, развивающихся из В-клеток герминативного центра [7].

В лимфоидных клетках протоонкогены активируются в результате ошибок во время перестройки и диверсификации генов антигенного рецептора. Потенциально онкогенные мутации наиболее часто возникают в В-клетках герминативного центра в процессе создания антител. После антигенной стимуляции в В-клетках возрастает экспрессия цитозиндезаминазы — особого ДНК-модифицирующего фермента, ответственного за два типа модификаций генов иммуноглобулина (Ig).

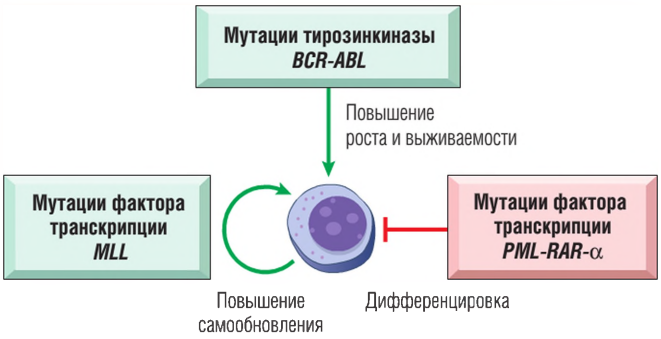


РИС. 13.4 Молекулярный патогенез острой лейкемии. Острые лейкемии возникают в результате комплементарных мутаций, которые останавливают дифференцировку лейкоцитов на ранних стадиях их развития, усиливают их регенерацию, пролиферацию и выживаемость. Показаны примеры значимых мутаций. *BCR-ABL* — гибридный ген, кодирующий киназу Абельсона; *MLL* — ген миелоидной и лимфоидной лейкемий; *PML-RAR-α* — гибридный ген, кодирующий рецептор ретиноевой кислоты α (RAR-α), соединенный с белком PML (промиелоцитарная лейкемия).

Первый тип — переключение класса Ig. Это внутригенный процесс рекомбинации, при котором генный сегмент, кодирующий константную область тяжелой цепи IgM, замещается другим константным сегментом (например, IgG_3). Таким способом происходит переключение изотипа антител.

Второй тип — это соматические гипермутации, индуцирующие точечные мутации генов Ig, которые случайным образом могут повысить аффинность антител к антигену (*см.* главу 6). Некоторые протоонкогены, например *c-MYC*, активируются в В-клетках герминативного центра в результате хромосомных транслокаций, захватывающих области переключения класса Ig. Для запуска процесса транслокации c-MYC/Ig в В-клетках герминативного центра достаточно экспрессии цитозиндезаминазы [8, 9], вероятно из-за повреждения ДНК, приводящего к хромосомным разрывам. Заметим, что активации даже сильных онкогенов, например *c-MYC*, недостаточно, чтобы вызвать трансформацию: как и другие злокачественные опухоли, лимфомы возникают в результате множественных генетических нарушений. Другие протоонкогены, например *BCL6*, чаще активируются в В-клетках герминативного центра в результате точечных мутаций [10], возникающих, видимо, вследствие ненаправленного действия цитозиндезаминазы. Разнообразие антител к инфекциям во многом компенсирует ущерб, наносимый потенциально онкогенными мутациями. Однако это слабое утешение для людей с наиболее частыми и клинически значимыми лимфоидными неоплазиями, представляющими собой опухоли из В-клеток герминативного центра. Второй тип модификаций генов Ig уникален для предшественников В- и Т-клеток, экспрессирующих V(D)J-рекомбиназу, которая «разрезает» ДНК в специфических участках в локусах Ig и

Т-клеточного рецептора соответственно. Этот процесс важен для образования продуктивных генов антигенных рецепторов, однако иногда он протекает неправильно, приводя к соединению фрагментов других генов с регуляторными элементами генов антигенных рецепторов. Такое нарушение регуляции, вызываемое протоонкогенами, особенно характерно для опухолей, источником которых служат предшественники Т-клеток.

Наследственные генетические факторы. Как было сказано в главе 7, у лиц с генетическими заболеваниями, способствующими геномной нестабильности, например синдромом Блума, анемией Фанкони и атаксией-телеангиэктазией, повышен риск развития острой лейкемии. Кроме того, с повышенной частотой развития лейкемии у детей ассоциируется синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) и нейрофиброматоз типа I.

Вирусы. При некоторых лимфомах этиологическими агентами считают три лимфотропных вируса: вирус Т-клеточной лейкемии человека типа 1 (HTLV-1), EBV и KSHV. Возможные механизмы трансформации, опосредуемой этими вирусами, обсуждены в главе 7. HTLV-1 ассоциируется с Т-клеточной лейкемией/лимфомой у взрослых. EBV обнаружен в подгруппе лимфом Беркитта, 30–40% лимфом Ходжкина, многих В-клеточных лимфомах, развивающихся в условиях Т-клеточного иммунодефицита, и редких NK-клеточных лимфомах. Помимо саркомы Капоши KSHV ассоциируется с необычной В-клеточной лимфомой, проявляющейся злокачественным выпотом, часто в полость плевры.

Хроническая иммунная стимуляция. Различные факторы окружающей среды, вызывающие хроническую местную иммунную стимуляцию, предрасполагают к лимфоидной неоплазии, источником которой почти всегда служит воспаленная ткань. Такова связь инфекции, вызываемой *H. pylori*, с В-клеточной лимфомой желудка (*см.* главу 17) и глютенчувствительной энтеропатии с Т-клеточными лимфомами кишечника. В отличие от этого при ВИЧ-инфекции существует повышенный риск развития В-клеточных лимфом практически в любом органе. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции Т-клеточная дисрегуляция вызывает системную гиперплазию В-клеток герминативного центра, ассоциированную с повышением частоты В-клеточных лимфом. При развитии СПИДа тяжелый Т-клеточный иммунодефицит еще больше повышает риск развития В-клеточных лимфом, особенно ассоциированных с EBV и KSHV.

Ятрогенные факторы. Радиотерапия и некоторые виды химиотерапии, используемые для лечения злокачественных опухолей, повышают риск развития миелоидных и лимфоидных неоплазий. Неоплазии возникают в результате мутагенного действия ионизирующего излучения и химиотерапевтических агентов на гематолимфоидные клетки-предшественники.

Курение. Частота острой миелоидной лейкемии у курящих лиц выше в 1,3–2 раза, предположительно вследствие действия канцерогенов, содержащихся в табачном дыме, например бензола.

ЛИМФОИДНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Определения и классификации

Одним из непростых аспектов, относящихся к лимфоидным неоплазиям, является использование терминов «лимфоцитарная лейкемия» (*лимфоцитарный лейкоз*) и «лимфома». Термин «лимфоцитарная лейкемия» используют для обозначения неоплазий, при которых в патологический процесс вовлекаются костный мозг и периферическая кровь (не всегда), а лимфомой называют пролиферативное расстройство с образованием опухолевых масс в тканях.

Первоначально эти патологии считали самостоятельными заболеваниями, однако по мере накопления новых данных различие между этими понятиями стало стираться. Иногда лимфомы имели симптоматику лейкемий, и прогрессирование инкурабельных лимфом в лейкемии не было чем-то необычным. И наоборот, иногда при лейкемиях были тканевые образования, не сопровождающиеся поражением костного мозга. В связи с этим термины «лейкемия» и «лимфома» применительно к лимфоидным неоплазиям просто отражают тканевое распределение каждого заболевания.

Среди большой группы лимфом *лимфома Ходжкина* занимает особое место (все другие формы являются неходжкинскими лимфомами). Лимфома Ходжкина имеет характерные признаки, и методы ее лечения также уникальны (*см.* далее). Другая важная группа лимфоидных неоплазий — плазмоклеточные неоплазии, которые чаще возникают в костном мозге и лишь в редких случаях захватывают лимфоузлы и периферическую кровь. Лимфоидные неоплазии составляют клинически важную группу злокачественных опухолей. В США ежегодно диагностируют ≈ 100 тыс. новых случаев лимфоидных неоплазий.

Клинические проявления лимфоидных неоплазий определяются анатомическим распространением заболевания. Около 65% неходжкинских лимфом и практически все лимфомы Ходжкина проявляются безболезненным увеличением лимфоузлов (часто > 2 см). В оставшихся неходжкинских лимфомах симптомы связаны с вовлечением в патологический процесс экстранодальных тканей (например, кожи, желудка или головного мозга). Лимфоцитарные лейкемии становятся клинически заметными после появления признаков и симптомов супрессии нормального гемопоэза в костном мозге опухолевыми клетками. Наиболее частая плазмоклеточная неоплазия — множественная миелома, которая разрушает кости скелета и нередко сопровождается болью в результате патологических переломов.

Следует иметь в виду, что симптомы некоторых лимфоидных новообразований обусловлены секрецией циркулирующих факторов. Примером могут служить плазмоклеточные неоплазии, при которых многие патофизиологические проявления связаны с секрецией полных антител или фрагментов Ig. Другой пример — лимфома Ходжкина, которая часто ассоциируется с лихорадкой, обусловленной высвобождением воспалительных цитокинов.

Классификация лимфоидных неоплазий достаточно противоречива, однако успехи в разработке молекулярных методов диагностики позволили существенно улучшить эту ситуацию.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 13.4), основанной на морфологических, иммунофенотипических, генотипических и клинических признаках, лимфоидные неоплазии разделены на 5 категорий [11] соответственно их клеточному происхождению:

- пре-В-клеточные неоплазии (без созревания В-клеток);
- периферические В-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);
- пре-Т-клеточные неоплазии (без созревания Т-клеток);
- периферические Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);
- лимфома Ходжкина (с клетками Рид–Штернберга и их вариантами).

ТАБЛИЦА 13.4 Классификация лимфоидных неоплазий Всемирной организации здравоохранения

Пре-В-клеточные неоплазии
В-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома
Периферические В-клеточные неоплазии
Хроническая лимфоцитарная лейкемия/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома
В-клеточная пролимфоцитарная лейкемия
Лимфоплазмоцитарная лимфома
Лимфома из клеток маргинальной зоны
Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки и лимфоузлов
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны
Лимфома из клеток мантийной зоны
Фолликулярная лимфома
Волосатоклеточный лейкоз
Множественная миелома/солитарная плазмоцитома
Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Лимфома Беркитта
Пре-Т-клеточные неоплазии
Т-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома
Периферические Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии
Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия
Крупноклеточная гранулярная лимфоцитарная лейкемия
Грибовидный микоз/синдром Сезари
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная
Анапластическая крупноклеточная лимфома
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Печеночно-селезеночная γδ-Т-клеточная лимфома
Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых
Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома
NK-клеточная лейкемия
Лимфома Ходжкина
Классические типы
Нодулярно-склеротический
Смешанно-клеточный
Богатый лимфоцитами
Бедный лимфоцитами
С преобладанием лимфоцитов

NK-клетки — естественные клетки-киллеры.

Прежде чем описывать представленные в классификации ВОЗ неоплазии, перечислим некоторые важные положения общего характера, касающиеся лимфоидных неоплазий:

- лимфоидную неоплазию можно заподозрить на основании клинических признаков, однако для постановки диагноза необходимо гистологическое исследование лимфоузлов или других пораженных тканей;
- в большинстве лимфоидных неоплазий перестройка генов антигенных рецепторов предшествует трансформации, поэтому все дочерние клетки, образовавшиеся из злокачественной клетки-предшественника, имеют те же конфигурацию и последовательность генов антигенных рецепторов и синтезируют идентичные рецепторные белки (Ig или Т-клеточные рецепторы). В отличие от этого при нормальном иммунном ответе образуются поликлональные популяции лимфоцитов, экспрессирующие различные антигенные рецепторы. Анализ генов антигенных рецепторов и их белковых продуктов позволяет отличить реактивную (поликлональную) лимфоидную пролиферацию от злокачественной (моноклональной). Кроме того, в результате перестройки генов антигенных рецепторов образуется уникальная последовательность ДНК — высокоспецифичный клональный маркер, который можно использовать для определения небольшого количества оставшихся после терапии злокачественных лимфоидных клеток [12, 13];
- лимфоидные неоплазии в основном имеют В-клеточное происхождение (85–90%). Оставшиеся неоплазии, за исключением редко встречающихся NK-клеточных неоплазий, относят к Т-клеточным. В большинстве случаев опухолевые клетки лимфоидных неоплазий напоминают В- или Т-клетки различных стадий дифференцировки (рис. 13.5). Это используют для классификации лимфоидных неоплазий. Маркеры, распознаваемые антителами и применяемые для характеристики лимфом и лейкемий, перечислены в табл. 13.5;
- лимфоидные неоплазии часто ассоциируются с иммунными нарушениями: утратой иммунитета (восприимчивостью к инфекциям) или срывом толерантности (аутоиммунитетом). Иногда у одного и того же пациента присутствуют оба нарушения. С другой стороны, индивиды с врожденным или приобретенным иммунодефицитом уже имеют повышенный риск развития некоторых лимфоидных неоплазий, особенно вызываемых онкогенными вирусами (например, EBV);
- функции неопластических В- и Т-клеток похожи на функции их нормальных аналогов. Как и нормальные лимфоциты, неопластические В- и

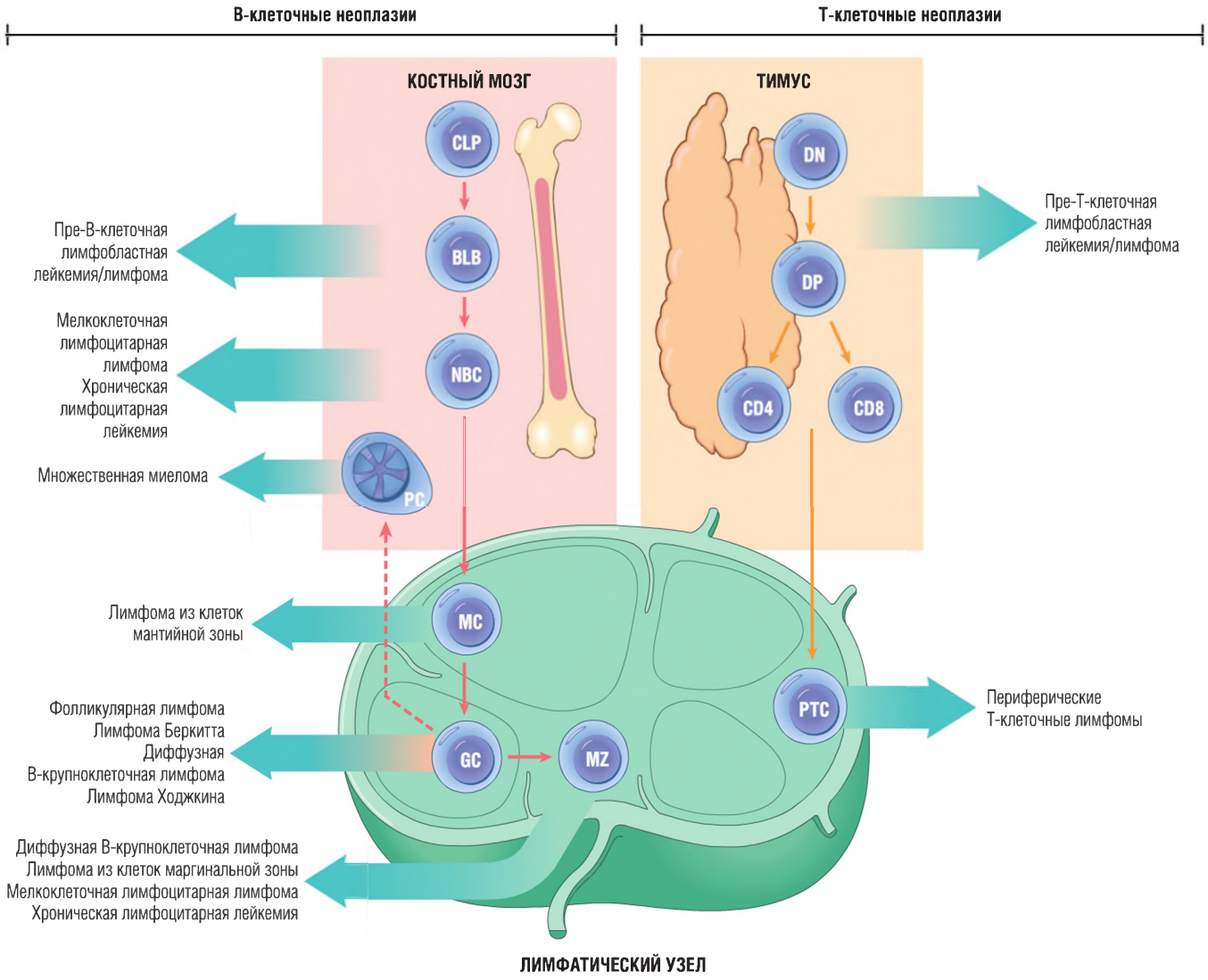


РИС. 13.5 Происхождение лимфоидных неоплазий. Показаны стадии В- или Т-клеточной дифференцировки, на которых возникают специфические лимфоидные опухоли. BLB — пре-В-лимфобласт; CLP — общая лимфоидная клетка-предшественник; DN, CD4/CD8 — двойная отрицательная про-Т-клетка; DP, CD4/CD8 — двойная положительная пре-Т-клетка; GC — В-клеточный герминативный центр; MC — В-клетка мантийной зоны; MZ — В-клетка маргинальной зоны; NBC — наивная В-клетка; PC — периферическая клетка; PTC — периферическая Т-клетка.

Т-клетки мигрируют в определенные участки тканей, обусловливая характерную локализацию злокачественного процесса. Например, клетки фолликулярных лимфом мигрируют в герминативные центры лимфоузлов, тогда как клетки Т-клеточных лимфом локализуются в коже. Миграцию неопластических лимфоидных клеток, как и их нормальных аналогов, регулируют определенные молекулы адгезии и рецепторы хемокинов. Неопластические лимфоидные В- и Т-клетки рециркулируют, распространяясь по лимфатическим и кровеносным сосудам по всему организму, поэтому многие лимфоидные опухоли ко времени постановки диагноза уже диссеминированы. Исключением являются лимфомы из клеток маргинальной зоны, локализация которых часто ограничена очагом хронического воспаления, и лимфома Ходжкина, распространение которой иногда ограничено одной группой лимфоузлов;

- распространение лимфомы Ходжкина происходит более предсказуемым образом, чем ранняя диссеминация большинства форм неходжкинских лимфом. Определение стадии развития лимфомы имеет прогностическое значение, особенно в случае лимфомы Ходжкина.

Далее описаны специфические неоплазии согласно классификации ВОЗ: неоплазии из незрелых лимфоидных клеток, В-клеточные, плазмоклеточные, Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии (молекулярные и клинические признаки этих неоплазий приведены в табл. 13.6). В заключение описана лимфома Ходжкина. Наиболее частым (и поэтому наиболее важным) новообразованиям будет уделено особое внимание.

ТАБЛИЦА 13.5 Некоторые маркеры иммунных клеток, определяемые с помощью моноклональных антител

Антигены	Нормальное клеточное распределение
Ассоциированные главным образом с Т-клетками	
CD1	Тимоциты и клетки Лангерганса
CD3	Тимоциты, зрелые Т-клетки
CD4	Хелперные Т-клетки, субпопуляция тимоцитов
CD5	Т-клетки и небольшая субпопуляция В-клеток
CD8	Цитотоксические Т-клетки, субпопуляция тимоцитов и некоторые NK-клетки
Ассоциированные главным образом с В-клетками	
CD10 (CALLA)	Пре-В-клетки и В-клетки герминативного центра
CD19	Пре-В-клетки и зрелые В-клетки, но не плазматические клетки
CD20	Пре-В-клетки и зрелые В-клетки, но не плазматические клетки
CD21	Рецептор EBV; зрелые В-клетки и фолликулярные дендритные клетки
CD23	Активированные зрелые В-клетки
CD79a	Костномозговые пре-В-клетки и зрелые В-клетки
Ассоциированные главным образом с моноцитами или макрофагами	
CD11c	Гранулоциты, моноциты и макрофаги; экспрессирован также клетками волосатоклеточного лейкоза
CD13	Незрелые и зрелые моноциты и гранулоциты
CD14	Моноциты
CD15	Гранулоциты; клетки Рид–Штернберга и их варианты
CD33	Миелоидные клетки-предшественники и моноциты
CD64	Зрелые миелоидные клетки
Ассоциированные главным образом с NK-клетками	
CD16	NK-клетки и гранулоциты
CD56	NK-клетки и субпопуляция Т-клеток
Ассоциированные главным образом со стволовыми клетками и клетками-предшественниками	
CD34	Плюрипотентные КСК и клетки-предшественники многих линий
Маркеры активации	
CD30	Активированные В-клетки, Т-клетки и моноциты; клетки Рид–Штернберга и их варианты
Присутствующие на всех лейкоцитах	
CD45 (общий лейкоцитарный антиген)	Все лейкоциты

CALLA — антиген острой лимфобластной лейкемии общего типа; CD — кластер дифференцировки; EBV — вирус Эпштейна–Барр; NK-клетки — естественные клетки-киллеры; КСК — кроветворные стволовые клетки.

Пре-В- и пре-Т-клеточные неоплазии

Острая лимфобластная лейкемия/лимфома

Опухолевые клетки при острой лимфобластной лейкемии/лимфоме (ОЛЛ) представляют собой незрелые В-клетки (пре-В-клетки) или Т-клетки (пре-Т-клетки), называемые *лимфобластами*. Около 85% всех ОЛЛ — это В-клеточная ОЛЛ (В-ОЛЛ), в типичных случаях проявляющаяся как детская острая лейкемия. Реже встречающаяся Т-клеточная ОЛЛ (Т-ОЛЛ) наблюдается преимущественно у подростков в виде тимусной лимфомы. Клиническая картина В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ близка: например, В-ОЛЛ может принимать необычную форму опухолевой массы в коже или костях, а Т-ОЛЛ во многих случаях изначально или со временем дает клиническую картину лейкемии. Из-за морфологического и клинического сходства различные формы ОЛЛ рассмотрены вместе.

ОЛЛ — наиболее частая злокачественная опухоль у детей. Ежегодно в США диагностируют ≈ 2500 новых случаев, и большинство из них регистрируют у детей до 15 лет. Частота ОЛЛ у лиц с белым цветом кожи в ≈ 3 раза выше, чем у лиц с темным цветом кожи. Заболевание чаще встречается у мальчиков. Из всех этнических групп наибольшая частота отмечена у испаноязычных американцев. Пик заболеваемости приходится на 3-летний возраст, возможно потому, что количество пре-В-клеток в нормальном костном мозге больше всего именно в этом возрасте. Пик заболеваемости Т-ОЛЛ наблюдается в подростковом возрасте, когда тимус достигает максимального размера. В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ у взрослых регистрируют реже.

Морфология. При лейкемии костный мозг отличается гиперклеточностью и обилием лимфобластов, плотные скопления которых замещают нормальные элементы костного мозга. Медиастинальные опухолевые массы в тимусе встречаются в 50–70% случаев Т-ОЛЛ. В этой ситуации более вероятна связь с лимфаденопатией и спленомегалией. И при В-ОЛЛ, и при Т-ОЛЛ опухолевые клетки имеют скудную агранулярную базофильную

ТАБЛИЦА 13.6 Основные типы лимфоцитарных лейкемий и неходжкинских лимфом

Диагноз	Происхождение опухолевых клеток	Генотип	Поражаемый контингент и основные клинические признаки
Неоплазии из незрелых B- и T-клеток			
B-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома	Предшественники B-клеток в костном мозге	Различные хромосомные транслокации t(12;21), включая *CBF*-α и *ETV6* (25%)	Преимущественно дети. Симптомы связаны с замещением костного мозга опухолевой тканью и панцитопенией; агрессивное течение
T-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома	Предшественники T-клеток (часто тимусного происхождения)	Различные хромосомные перестройки, мутации *NOTCH1* (50–70%)	Преимущественно подростки мужского пола. Опухолевая масса локализуется в тимусе, различная степень вовлечения костного мозга; агрессивное течение
Неоплазии из зрелых B-клеток			
Лимфома Беркитта	B-клетки герминативного центра	Транслокации, включающие локусы c-*MYC* и Ig, обычно t(8;14); подгруппа ассоциируется с EBV	Подростки и молодые люди. Экстранодальные опухолевые массы; редко опухоль описывают как лейкемию; агрессивное течение
Диффузная B-крупноклеточная лимфома	B-клетки герминативного центра или B-клетки, покинувшие его	Различные хромосомные перестройки, чаще всего *BCL6* (30%), *BCL2* (10%) и c-*MYC* (5%)	Любой возраст, чаще взрослые. Нередко быстро растет, в 30% экстранодально; агрессивное течение
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны	B-клетки памяти	Транслокации t(11;18), t(1;14) и t(14;18), создающие гибридные гены *MALT1-IAP2*, *BCL10-IgH* и *MALT1-IgH* соответственно	Взрослые с хроническими воспалительными заболеваниями. Может быть локализованной; неагрессивное течение
Фолликулярная лимфома	B-клетки герминативного центра	Транслокация t(14;18), создающая гибридный ген *BCL2-IgH*	Пожилые с генерализованной лимфаденопатией и вовлечением костного мозга. Неагрессивное течение
Волосатоклеточный лейкоз	B-клетки памяти	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Пожилые мужчины с панцитопенией и спленомегалией. Неагрессивное течение
Лимфома из клеток мантийной зоны	Наивные B-клетки	Транслокация t(11;14), создающая гибридный ген *CyclinD1-IgH*	Пожилые мужчины с диссеминированным заболеванием. Умеренно агрессивное течение
Множественная миелома/солитарная плазмоцитома	Плазматические клетки, покинувшие герминативный центр и мигрирующие в костный мозг	Различные перестройки, включающие *IgH*, делеции 13q	*Миелома*: пожилые с литическими поражениями костей, патологическими переломами, гиперкальциемией и почечной недостаточностью. Умеренно агрессивное течение. *Плазмоцитома*: изолированные плазмоклеточные массы в костях или мягких тканях. Неагрессивное течение
Хроническая лимфоцитарная лейкемия/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	Наивные B-клетки или B-клетки памяти	Трисомия по 12-й хромосоме, делеции 11q, 13q и 17p	Пожилые с поражением костного мозга, лимфоузлов, селезенки и печени; редкие случаи аутоиммунного гемолиза и тромбоцитопении. Неагрессивное течение
Неоплазии из зрелых T-клеток и NK-клеток			
T-клеточная лейкемия/лимфома взрослых	Хелперные T-клетки	В опухолевых клетках присутствует провирус HTLV-1	Взрослые с поражениями кожи, вовлечением костного мозга и гиперкальциемией; встречается главным образом в Японии, Западной Африке, странах Карибского бассейна. Агрессивное течение
Периферическая T-клеточная лимфома неуточненная	Хелперные или цитотоксические T-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Главным образом пожилые; обычно присутствует лимфаденопатия. Агрессивное течение
Анапластическая крупноклеточная лимфома	Цитотоксические T-клетки	Перестройки *ALK*	Дети и молодые люди, обычно с поражением лимфоузлов и мягких тканей. Агрессивное течение
Экстранодальная T/NK-клеточная лимфома	NK-клетки (часто) или цитотоксические T-клетки (редко)	Ассоциируется с EBV; специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые с деструктивными экстранодальными массами, чаще всего синусно-назальными. Агрессивное течение
Грибовидный микоз/синдром Сезари	Хелперные T-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые с кожными пятнами, бляшками, узелками или генерализованной эритемой. Неагрессивное течение
Крупноклеточная гранулярная лимфоцитарная лейкемия	Два типа: цитотоксические T-клетки и NK-клетки	Специфические хромосомные аномалии отсутствуют	Взрослые со спленомегалией, нейтропенией и анемией. Иногда сопровождается аутоиммунным заболеванием

EBV — вирус Эпштейна–Барр; HTLV-1 — вирус T-клеточной лейкемии человека типа 1; Ig — иммуноглобулин; NK-клетки — естественные клетки-киллеры.

цитоплазму и более крупные ядра, чем у малых лимфоцитов (рис. 13.6А). Ядерный хроматин имеет тонкую точечную структуру, ядрышки либо отсутствуют, либо незаметны. Во многих случаях ядерная мембрана глубоко разделена, что придает ей инвагинированный вид. В соответствии с агрессивным клиническим течением в клетках высока частота митоза. Как и в случае других быстрорастущих опухолей, рассеянные в опухоли макрофаги, поглотившие апоптозные опухолевые клетки, могут создавать картину «звездного неба» (*см.* рис. 13.15).

Вследствие неодинаковой реакции опухолей на химиотерапию ОЛЛ необходимо отличать от острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) — неоплазии, состоящей из незрелых миелоидных клеток, но которая может иметь идентичные признаки и симптомы. По сравнению с миелобластами лимфобласты имеют более конденсированный ядерный хроматин, менее заметные ядрышки и меньшее количество цитоплазмы, в которой обычно отсутствуют гранулы. Однако эти морфологические различия неабсолютны и окончательный диагноз базируется на окрашивании с помощью антител, специфичных для антигенов В- и Т-клеток (*см.* рис. 13.6Б, В). Гистохимический метод позволяет установить, что в отличие от миелобластов лимфобласты дают отрицательную реакцию на миелопероксидазу и часто содержат PAS-положительный цитоплазматический материал.

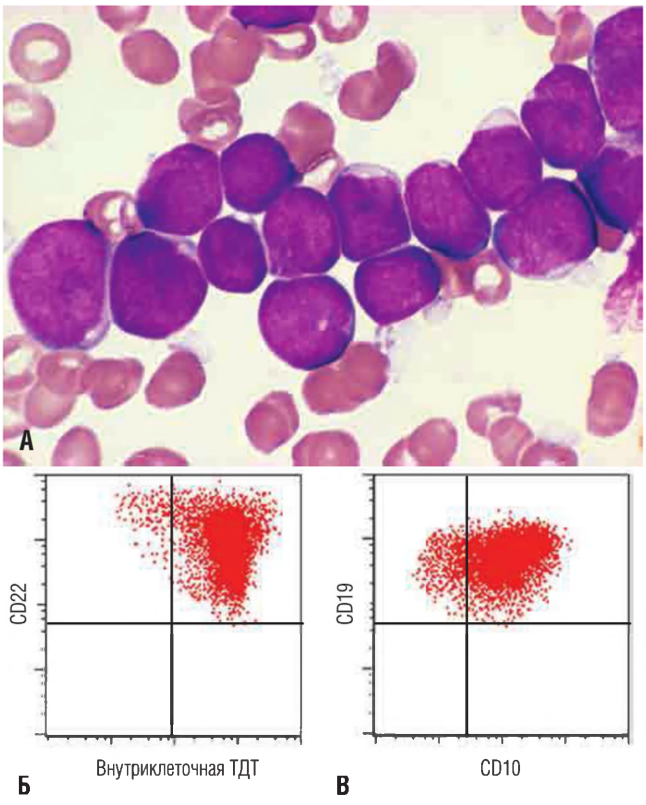


РИС. 13.6 **(А)** Острая лимфобластная лейкемия/лимфома. Лимфобласты с конденсированным ядерным хроматином, небольшими ядрышками и скудной агранулярной базофильной цитоплазмой. **(Б)** Фенотип ОЛЛ определен с помощью проточной цитометрии. Обратите внимание, что лимфобласты (красные точки) экспрессируют терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу (ТДТ) и В-клеточный маркер CD22. **(В)** Те же клетки несут два других маркера — CD10 и CD19, обычно экспрессируемые пре-В-лимфобластами. Следовательно, это В-ОЛЛ [предоставлено Robert W. McKenna; Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А; Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, OR — Б, В].

Иммунофенотип. Иммуноокрашивание для выявления терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы (специализированной ДНК-полимеразы, экспрессированной только пре-В- и пре-Т-лимфобластами) дает положительный результат в ≈ 95% случаев (*см.* рис. 13.6Б). В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ различают по окрашиванию специфических В- и Т-клеточных маркеров (*см.* далее).

В-ОЛЛ останавливается на разных стадиях развития пре-В-клеток. Лимфобласты обычно экспрессируют общий В-клеточный маркер CD19 и фактор транскрипции PAX5, а также CD10. При очень незрелых В-клетках CD10 отсутствует. С другой стороны, более зрелые пре-В-клетки ОЛЛ экспрессируют CD10, CD19, CD20 и цитоплазматическую тяжелую цепь IgM (μ-цепь).

Т-ОЛЛ также останавливается на разных стадиях развития Т-клеток. В большинстве случаев эти клетки дают положительную реакцию на CD1, CD2, CD5 и CD7. Незрелые пре-Т-клеточные опухоли обычно лишены поверхностных CD3, CD4 и CD8, тогда как более зрелые Т-клетки эти маркеры экспрессируют.

Молекулярный патогенез. Около 90% ОЛЛ характеризуются количественными или структурными изменениями хромосом. Наиболее часто встречается гиперплоидия (> 50 хромосом), однако возможны также гипоплоидия и сбалансированные хромосомные транслокации. Эти изменения нередко коррелируют с иммунофенотипом и иногда имеют прогностическое значение. Так, гипер- и гиподиплоидия присутствуют только при В-ОЛЛ. Кроме того, В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ ассоциируются с разными наборами транслокаций, что указывает на патогенетические различия. Профиль РНК, определяемый с помощью генных чипов, свидетельствует о корреляции определенных хромосомных транслокаций с уникальными формами экспрессии генов.

Многие из хромосомных аберраций, обнаруживаемых при ОЛЛ, нарушают регуляцию экспрессии и функции факторов транскрипции, необходимых для нормального развития В- и Т-клеток. До 70% Т-ОЛЛ характеризуются мутациями с усилением функции *NOTCH1*, гена, важного для развития Т-клеток [14]. С другой стороны, при В-ОЛЛ нередко обнаруживаются мутации с утратой функции генов, необходимых для развития В-клеток, например *PAX5, E2A* и *EBF* [15], или сбалансированная транслокация t(12;21) генов *TEL* и *AML1*, необходимых для очень ранних гемопоэтических клеток-предшественников. Все эти мутации, видимо, нарушают дифференцировку лимфоидных клеток-предшественников и способствуют остановке созревания. Как будет описано далее, подобное происходит и при генезе ОМЛ.

В соответствии с теорией многоступенчатого канцерогенеза (*см.* главу 7) для развития ОЛЛ одиночных мутаций недостаточно. Этот вывод основан на результатах исследования идентичных близнецов с конкор-

дантной В-ОЛЛ [16]. В этих редких случаях ОЛЛ оба близнеца имеют общую хромосомную аберрацию и источником ОЛЛ служит одиночный клон, переносимый от одного близнеца другому *in utero*. Несмотря на присутствие лейкомогенной аберрации при рождении, клинически ОЛЛ у таких пациентов чаще всего проявляется в возрасте 4–12 лет. Такой удлиненный продромальный период обусловлен, скорее всего, существованием «предлейкемического» клона, в котором перед развитием ОЛЛ должны произойти дополнительные мутации. Идентичность этих комплементарных мутаций неполная, однако обычно присутствуют аберрации, повышающие пролиферацию и выживаемость лимфоцитов (например, активирующие мутации тирозинкиназ).

Клинические признаки. Хотя ОЛЛ и ОМЛ генетически и иммунофенотипически различаются, клинически они очень сходны. В обоих случаях накопление неопластических бластов в костном мозге подавляет нормальный гемопоэз в результате физического сдавления, конкуренции за факторы роста и других малоизученных механизмов.

Общие проявления и признаки ОЛЛ и ОМЛ:

- резкое, бурное начало с появлением первых симптомов в течение нескольких дней или недель;
- симптомы, связанные с угнетением функции костного мозга, включая утомляемость, обусловленную анемией; лихорадка, вызванная инфекцией вследствие нейтропении; кровоточивость вследствие тромбоцитопении;
- проявления, обусловленные ростом опухоли и неопластической инфильтрацией (чаще наблюдаются при ОЛЛ), включая боль в костях вследствие экспансии костного мозга и инфильтрации поднадкостничного пространства; генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия и гепатомегалия; увеличение тестикул; осложнения, связанные со сдавливанием крупных сосудов и дыхательных путей в средостении (при Т-ОЛЛ);
- проявления со стороны центральной нервной системы, например головная боль, рвота и парезы, возникающие в результате распространения процесса на оболочки головного мозга (эти проявления более характерны для ОЛЛ).

Прогноз. Терапия ОЛЛ у детей наиболее успешна. При «агрессивной» химиотерапии полная ремиссия отмечается в ≈ 95% случаев, а излечение — в 75–85%. Однако, несмотря на эти достижения, ОЛЛ остается основной причиной смерти от злокачественных опухолей среди детей. ОЛЛ у взрослых удается вылечить лишь в 35–40% случаев.

С плохим прогнозом ассоциируются следующие факторы: (1) возраст до 2 лет (в значительной степени из-за связи ОЛЛ у детей с транслокацией гена *MLL*); (2) манифестация в подростковом или взрослом возрасте; (3) количество бластов в периферической крови свыше 100 тыс., что, вероятно, отражает опухолевую активность; (4) наличие особых хромосомных аберраций, в частности транслокации t(9;22) (*филадельфийской хромосомы*) [17], которая присутствует лишь у 3% детей с ОЛЛ, однако у взрослых частота достигает 25%. О плохом прогнозе свидетельствует наличие после лечения В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ остаточного заболевания на молекулярном уровне, что стимулирует проведение новых клинических исследований [12].

Благоприятные прогностические факторы: (1) возраст от 2 до 10 лет; (2) низкое количество лейкоцитов; (3) гиперплоидия; (4) трисомия по 4, 7 и 10-й хромосомам; (5) присутствие транслокации t(12;21) [17].

Большинство хромосомных аберраций при ОЛЛ изменяет функцию факторов транскрипции, но транслокация t(9;22) создает гибридный ген, кодирующий конститутивно активную тирозинкиназу BCR-ABL (*см.* далее в разделе «Хроническая миелоидная лейкемия»). При В-ОЛЛ тирозинкиназа BCR-ABL с молекулярной массой 190 кДа обладает более высокой активностью, чем тирозинкиназа BCR-ABL с молекулярной массой 210 кДа, обнаруживаемая при хронической миелоидной лейкемии. Лечение ОЛЛ с транслокацией t(9;22) ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL эффективно, однако быстро следует рецидив, поскольку приобретенные мутации BCR-ABL делают опухолевые клетки лекарственно резистентными [18]. При В-ОЛЛ мутации BCR-ABL происходят часто. Этот феномен приписывают геномной нестабильности, способствующей клиническому прогрессированию болезни и резистентности к терапии у многих агрессивных злокачественных опухолей.

Периферические В-клеточные неоплазии

Хроническая лимфоцитарная лейкемия и мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома

Эти два состояния различаются только по степени лимфоцитоза в периферической крови. У большинства пациентов лимфоцитоз соответствует диагностическому критерию *хронической лимфоцитарной лейкемии* (ХЛЛ) (абсолютное количество лимфоцитов > 4000 клеток/мм^3). В западном мире ХЛЛ является наиболее частой лейкемией среди взрослых. В США ежегодно регистрируют ≈ 15 тыс. новых случаев ХЛЛ. Средний возраст — 60 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. На долю *мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы* (МЛЛ) приходится только 4% неходжкинских лимфом. В Японии и других странах Азии ХЛЛ/МЛЛ встречаются гораздо реже, чем на Западе.

Морфология. Лимфоузлы диффузно заполнены инфильтратом, состоящим преимущественно из малых лимфоцитов диаметром 6–12 мкм, с круглыми или слегка неправильной формы ядрами, конденсированным ядерным хроматином и скудной цитоплазмой (рис. 13.7). Также присутствует разное количество *пролимфоцитов* (крупных клеток с хорошо заметным одиночным, центрально расположенным ядром). Они часто образуют рыхлые агрегаты, называемые *центрами пролиферации*, которые содержат митотически активные клетки. Наличие центров пролиферации служит патогномоничным признаком ХЛЛ/МЛЛ. Кровь содержит большое количество малых круглых лимфоцитов с конденсированным ядерным хроматином и скудной

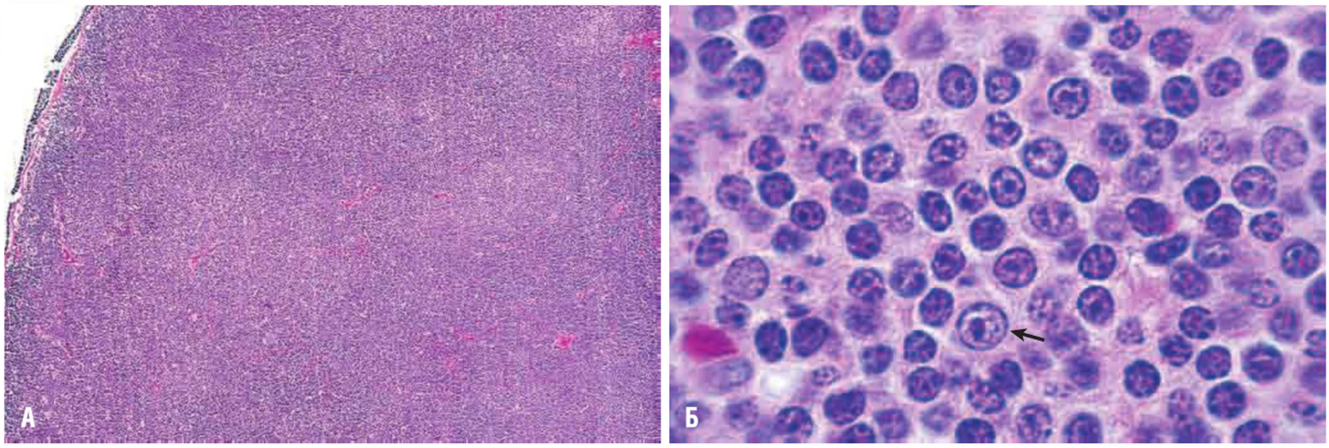


РИС. 13.7 Хроническая лимфоцитарная лейкемия/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (лимфоузел). **(А)** При малом увеличении видно диффузное разрушение структуры лимфоузла. **(Б)** При большом увеличении видно, что большинство опухолевых клеток представляют собой округлые малые лимфоциты. Также присутствует пролимфоцит — крупная клетка с центрально расположенным ядром (*стрелка*) [предоставлено Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А].

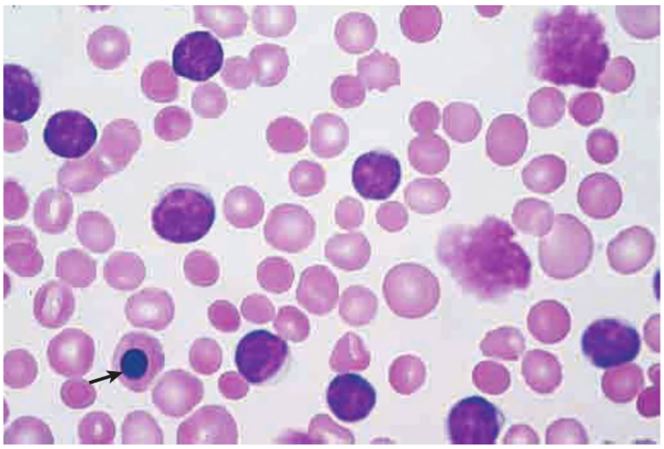


РИС. 13.8 Хроническая лимфоцитарная лейкемия. Этот мазок периферической крови содержит большое количество малых круглых лимфоцитов с конденсированным ядерным хроматином и скудной цитоплазмой. Характерным является присутствие разрушенных опухолевых клеток (дегенерирующих лейкоцитов). Сопутствующая аутоиммунная гемолитическая анемия (*см.* главу 14) объясняет наличие сфероцитов (гиперхромных круглых эритроцитов). Видна эритроидная клетка с ядром (*стрелка*). В этом случае их наличие может быть обусловлено преждевременным высвобождением клеток-предшественников вследствие тяжелой анемии или инфильтрацией костного мозга опухолью (лейкоэритробластоз) либо обоими факторами.

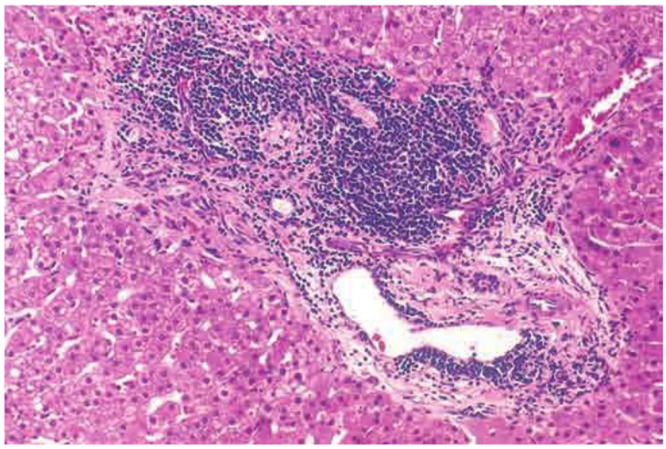


РИС. 13.9 Поражение печени при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме. При малом увеличении виден типичный перипортальный лимфоцитарный инфильтрат [предоставлено Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA].

цитоплазмой (рис. 13.8). Некоторые из этих клеток повреждаются в процессе приготовления мазков, образуя *дегенерирующие лейкоциты* (так называемые «тени Гумпрехта»). Костный мозг почти всегда содержит интерстициальные инфильтраты или агрегаты опухолевых клеток. Практически всегда инфильтраты обнаруживаются также в белой и красной пульпе селезенки и по ходу сосудов портальной системы печени (рис. 13.9).

Иммунофенотип. ХЛЛ/МЛЛ имеют особый иммунофенотип. Опухолевые клетки экспрессируют общие В-клеточные маркеры CD19 и CD20, а также CD23 и CD5; последний обнаруживается в небольшой субпопуляции нормальных В-клеток. Типичным является также низкий уровень экспрессии поверхностных Ig (обычно IgM или IgM и IgD).

Молекулярный патогенез. В отличие от большинства других злокачественных лимфоидных неоплазий хромосомные транслокации при ХЛЛ/МЛЛ встречаются редко. Чаще всего обнаруживаются делеции 13q14.3, 11q и 17p, а также трисомия по 12-й хромосоме (12q). Делетированная область 13-й хромосомы включает две микроРНК (mir15a и mir16-1) как отражение возможного присутствия генов-супрессоров опухолей [19]. Секвенирование ДНК показало, что при некоторых ХЛЛ/МЛЛ гены Ig подверглись соматическим гипермутациям, тогда как в других случаях остались интактными, свидетельствуя о том, что опухоль возникла либо из В-клеток памяти, покинувших герминативный центр, либо из наивных В-клеток. По неизвестным причинам опухоли с отсутствием мутаций сегментов Ig (т.е. предположительно возникшие

из наивных В-клеток) отличаются более агрессивным течением [20].

Рост опухолевых клеток при ХЛЛ/МЛЛ в основном ограничен центрами пролиферации, где клетки должны получать критические сигналы из микроокружения. Стромальные клетки в центрах пролиферации, по-видимому, экспрессируют разнообразные факторы, стимулирующие активность фактора транскрипции NF-κB [21], способствующего росту и выживаемости опухолевых клеток.

Клинические признаки. Ко времени постановки диагноза заболевание часто клинически никак не проявляется. Первые проявления неспецифичны: быстрая утомляемость, потеря аппетита, снижение массы тела. Генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия обнаруживаются у 50–60% пациентов с симптомами. Количество лейкоцитов крайне вариабельно. У пациентов с МЛЛ и вовлечением костного мозга может быть лейкопения, тогда как у пациентов с ХЛЛ и обширной опухолевой диссеминацией количество лейкоцитов иногда достигает 200 тыс. клеток/мм^3. Однако в некоторых бессимптомных случаях моноклональные В-клетки CD5+ присутствуют в периферической крови в таком малом количестве, что диагноз «хроническая лимфоцитарная лейкемия» не оправдан. Эти аномальные В-клетки часто имеют хромосомные аберрации, схожие с обнаруживаемыми при ХЛЛ, например делеции 13q и трисомию по 12-й хромосоме. Тем не менее только у ≈ 1% таких пациентов в течение года развивается симптоматическая ХЛЛ, предположительно вследствие дополнительных генетических повреждений, до сих пор не идентифицированных. В крови некоторых пациентов обнаруживается небольшой подъем уровня моноклональных Ig.

ХЛЛ/МЛЛ нарушают иммунные функции, причем механизмы этих нарушений неизвестны. Обычно выявляют гипогаммаглобулинемию, способствующую повышению восприимчивости к инфекциям, особенно вызываемым бактериями. У 10–15% пациентов развивается гемолитическая анемия или тромбоцитопения, обусловленная аутоантителами, которые продуцируют неопухолевые В-клетки.

Течение и прогноз заболевания крайне вариабельны и зависят главным образом от клинической стадии. Общая медиана выживаемости составляет 4–6 лет, однако у индивидов, имевших минимальное развитие опухоли на момент постановки диагноза, медиана выживаемости выше 10 лет. Другие факторы, определяющие неблагоприятный прогноз: (1) присутствие делеций 11q и 17p; (2) отсутствие соматической гипермутации; (3) экспрессия белка ZAP-70, усиливающего сигналы, генерируемые Ig-рецепторами [19]. В целом для лечения используют химиотерапию, нацеленную на устранение симптомов. Все более широкое применение находит иммунотерапия антителами к поверхностным белкам опухолевых клеток ХЛЛ/МЛЛ, в частности CD20 и CD52 [22]. Для относительно молодых людей возможна трансплантация костного мозга.

Дополнительный фактор, влияющий на выживаемость пациентов, — склонность ХЛЛ/МЛЛ к трансформации в более агрессивную опухоль. Речь идет о пролимфоцитарной трансформации (15–30% случаев) или превращении в диффузную В-крупноклеточную лимфому (*синдром Рихтера*) (5–10% случаев).

Пролимфоцитарная трансформация характеризуется прогрессирующими цитопенией и спленомегалией и увеличением количества пролимфоцитов в периферической крови. О трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому часто свидетельствует быстрое увеличение опухоли в лимфоузле или селезенке. Указанные трансформации, вероятно, происходят вследствие дополнительных, пока еще неизвестных мутаций, стимулирующих рост опухоли. Опасны как пролимфоцитарная, так и крупноклеточная трансформации. Продолжительность жизни таких больных составляет менее 1 года [23].

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома — наиболее часто встречающаяся форма вялотекущей неходжкинской лимфомы. В США фолликулярной лимфомой ежегодно заболевают 15–20 тыс. человек. Опухоль обычно возникает в среднем возрасте, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. В Европе она менее распространена и редко встречается в азиатских популяциях. Опухоль развивается из В-клеток герминативного центра и, вероятно, ассоциируется с хромосомной транслокацией гена *BCL2*.

Морфология. Микроскопическое исследование пораженных лимфоузлов в большинстве случаев выявляет узелковую или узелковую и диффузную формы их роста (рис. 13.10А). В опухоли в разной пропорции присутствуют клетки двух основных типов: (1) небольшие клетки с ядрами неправильной или расщепленной формы и скудной цитоплазмой (*центроциты*); (2) более крупные клетки с разреженным ядерным хроматином, несколькими ядрышками и умеренным количеством цитоплазмы (*центробласты*) (*см.* рис. 13.10Б). Во многих фолликулярных лимфомах малые расщепленные клетки составляют большинство. В ≈ 10% случаев в периферической крови присутствует лимфоцитоз (обычно < 20 тыс. клеток/мм^3). Костный мозг вовлекается в 85% случаев и характеризуется формированием паратрабекулярных лимфоидных агрегатов. В процесс часто вовлекаются также белая пульпа селезенки (рис. 13.11) и портальные триады печени.

Иммунофенотип. Неопластические клетки очень сходны с нормальными В-клетками герминативного центра и экспрессируют CD19, CD20, CD10, поверхностный Ig и BCL6. CD5 не экспрессируется, в отличие от ХЛЛ/МЛЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны. В ≈ 90% случаев наблюдается экспрессия BCL2 (рис. 13.12), что отличает опухолевые клетки от нормальных В-клеток фолликулярного центра, являющихся BCL2-отрицательными.

Молекулярный патогенез. Отличительный признак фолликулярной лимфомы — наличие транслокации t(14;18), в результате которой рядом располагаются локус IgH на 14-й хромосоме и локус BCL2 на 18-й хромосоме. Транслокацию t(14;18) имеют ≈ 90% фолликулярных лимфом, вследствие чего происходит гиперэкспрессия BCL2 (*см.* рис. 13.12). BCL2 препятствует

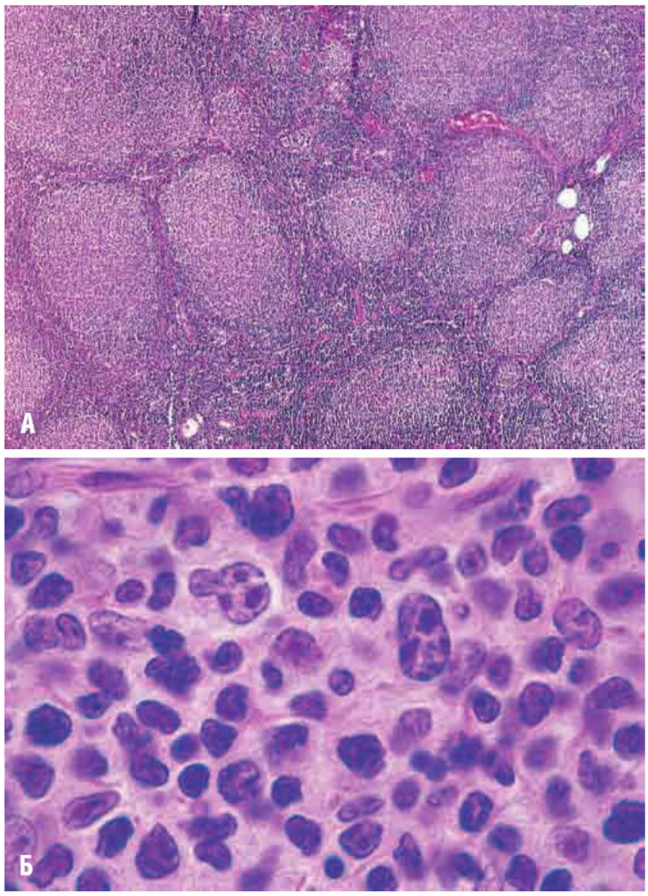


РИС. 13.10 Фолликулярная лимфома (лимфоузел). **(А)** При малом увеличении видно, что лимфоузел заполнен узелковыми агрегатами клеток лимфомы. **(Б)** При большом увеличении видны малые лимфоидные клетки с конденсированным хроматином и ядрами неправильной или расщепленной формы (центроциты) и более крупные клетки, содержащие несколько ядрышек (центробласты) [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А].

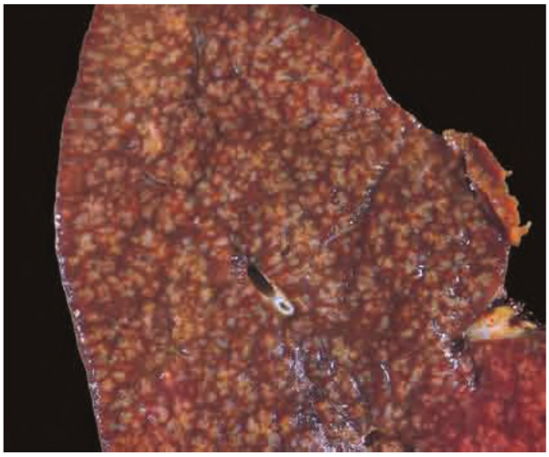


РИС. 13.11 Фолликулярная лимфома (селезенка). Хорошо видны узелки, представляющие собой фолликулы белой пульпы, растянутые клетками фолликулярной лимфомы. Другие неагрессивные В-клеточные лимфомы (мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны) могут вызывать аналогичные изменения [предоставлено Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX].

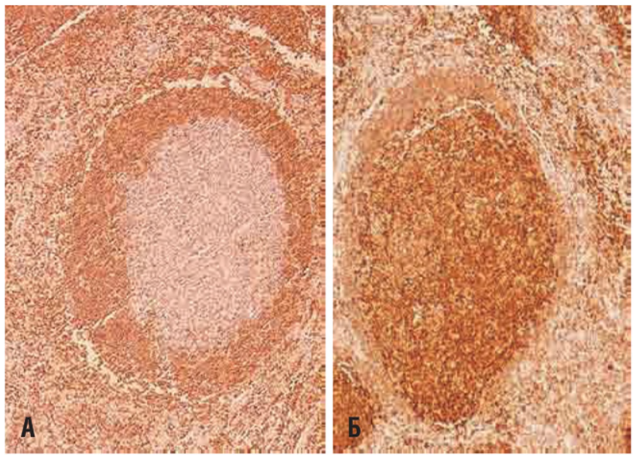


РИС. 13.12 Экспрессия BCL2 в реактивном и неопластическом фолликулах. Белок BCL2 определяли при иммуногистохимическом исследовании. **(А)** В реактивном фолликуле BCL2 присутствует в клетках мантийной зоны, но не в В-клетках фолликулярного центра. **(Б)** Клетки фолликулярной лимфомы интенсивно реагируют на BCL2 [предоставлено Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX].

апоптозу (*см.* главу 7) и повышает выживаемость клеток фолликулярной лимфомы. Герминативные центры содержат многочисленные В-клетки, подвергшиеся апоптозу, однако фолликулярная лимфома их лишена.

Клетки фолликулярной лимфомы, размножающиеся в лимфоузлах, рано обнаруживаются в сети реактивных фолликулярных дендритных клеток наряду с макрофагами и Т-клетками. Исследование профиля экспрессии показало, что различия генов, экспрессируемых этими реактивными клетками, могут служить предикторами исхода заболевания, свидетельствуя о том, что реакция клеток фолликулярной лимфомы на терапию в какой-то степени зависит от микроокружения [24, 25].

Клинические признаки. Обычно фолликулярную лимфому описывают как безболезненную, генерализованную лимфаденопатию. Относительно нечасто в процесс вовлекаются экстранодальные участки: желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система или тестикулы. Хотя заболевание инкурабельно, обычно оно протекает вяло и безболезненно. «Агрессивная» терапия не увеличивает выживаемость больных (медиана составляет 7–9 лет), поэтому терапевтический подход состоит в паллиативной низкодозной химиотерапии или иммунотерапии (например, введении антител анти-CD20) при появлении симптомов.

Трансформация фолликулярной лимфомы происходит в 30–50% случаев. Наиболее часто она трансформируется в диффузную В-крупноклеточную лимфому, реже возникает опухоль, напоминающая лимфому Беркитта и ассоциированная с транслокацией *c-MYC*. Как и в В-клетках герминативного центра, в клетках фолликулярной лимфомы постоянно происходят соматические гипермутации, которые способствуют трансформации за счет точечных мутаций или

хромосомных аберраций. После трансформации медиана выживаемости больных составляет менее 1 года.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома — наиболее часто встречающаяся форма неходжкинских лимфом. Ежегодно в США диагностируют ≈ 25 тыс. новых случаев. Опухоль чаще возникает у мужчин. Средний возраст пациента составляет ≈ 60 лет, однако диффузная В-крупноклеточная лимфома встречается также у молодых людей и детей.

Морфология. Общими признаками служат относительно большой размер опухолевых клеток (диаметр обычно в 4–5 раз превышает диаметр малого лимфоцита) и диффузный тип роста (рис. 13.13), однако возможны значительные морфологические вариации. Опухолевые клетки чаще имеют круглое или овальное ядро, которое выглядит как пузырек вследствие скопления хроматина у ядерной мембраны. В некоторых случаях ядра могут быть многодольчатыми или расщепленными. Клетки могут иметь 2–3 ядрышка, прилегающих к ядерной мембране, или одно центрально расположенное ядрышко. Количество цитоплазмы обычно умеренное, она бледная или базофильная. Более анапластические опухоли могут содержать даже многоядерные клетки с крупными, похожими на включения ядрышками. Эти клетки напоминают злокачественные клетки лимфомы Ходжкина (клетки Рид–Штернберга).

Иммунофенотип. Эти зрелые В-клеточные опухоли экспрессируют CD19 и CD20, а также отличаются вариабельной экспрессией CD10 и BCL6 (маркеров В-клеток герминативного центра). Большинство клеток несут поверхностные Ig.

Молекулярный патогенез. Цитогенетические и иммуногистохимические исследования и изучение профиля экспрессии генов показывают, что диффузная В-крупноклеточная лимфома является гетерогенной опухолью [26, 27]. Часто возникает дисрегуляция гена *BCL6* — ДНК-связывающего гена-репрессора с доменом типа «цинковые пальцы», необходимого для образования герминативного центра. Около 30% диффузных В-крупноклеточных лимфом содержат транслокации с общей точкой разрыва в локусе *BCL6* на хромосоме 3q27. Более часты приобретенные мутации в промоторе гена *BCL6*, нарушающие его ауторегуляцию (важный отрицательно-регуляторный механизм). Предположительно оба повреждения — случайный побочный продукт соматической гипермутации, которые вызывают гиперэкспрессию *BCL6*, имеющую несколько важных последствий. BCL6 подавляет экспрессию факторов, способствующих дифференцировке и остановке роста В-клеток герминативного центра. В результате клетки остаются в относительно недифференцированном, пролиферативном состоянии [28, 29]. BCL6 также способен подавлять экспрессию p53, стража генома (*см.* главу 7) [30]. Активность анти-p53 может предотвратить активацию механизмов репарации ДНК в В-клетках герминативного центра, подвергшихся соматической гипермутации и рекомбинации с переключением класса Ig. Считается, что каждый из этих процессов способствует развитию диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Мутации, подобные обнаруженным в *BCL6*, найдены во многих других онкогенах, включая *c-MYC* [10]. Таким образом, соматическая гипермутация в клетках диффузной В-крупноклеточной лимфомы захватывает и другие локусы.

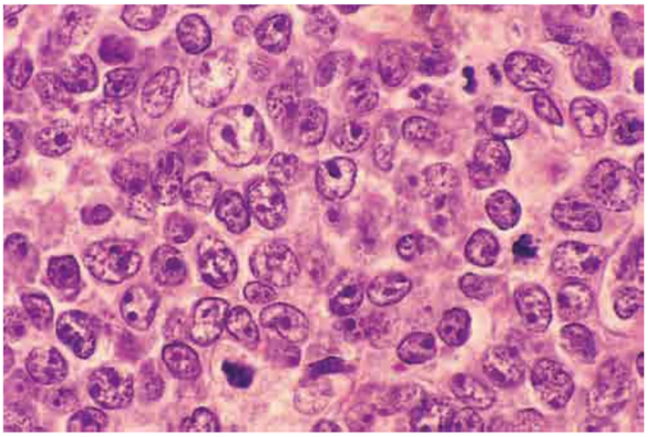


РИС. 13.13 Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Опухолевые клетки содержат крупные ядра, рыхлый хроматин и хорошо заметные ядрышки [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

10–20% опухолей ассоциируются с транслокацией t(14;18), которая приводит к гиперэкспрессии антиапоптотического белка BCL2 (как показано при описании фолликулярной лимфомы). У опухолей с перестройкой *BCL2* почти всегда отсутствует перестройка *BCL6*. Эти перестройки определяют два разных молекулярных класса диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Некоторые опухоли с перестройкой *BCL2* могут возникать из уже имеющихся, но нераспознанных фолликулярных лимфом, которые часто трансформируются в диффузную В-крупноклеточную лимфому (*см.* ранее).

Особые виды диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ассоциированные с онкогенными герпес-вирусами:

- *В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с иммунодефицитом*, встречается при тяжелом Т-клеточном иммунодефиците (например, при запущенной ВИЧ-инфекции и трансплантации аллогенного костного мозга). Неопластические В-клетки обычно инфицированы EBV, играющим важную патогенетическую роль. Восстановление Т-клеточного иммунитета может привести к регрессии этого нарушения пролиферации;
- *первичная эффузионная лимфома* определяется как злокачественный плевральный или асцитический выпот, обычно у пациентов с запущенной ВИЧ-инфекцией или пожилых. Опухолевые клетки внешне часто анапластичны и, как правило, не экспрессируют В- или Т-клеточные маркеры, однако имеют клональные перестройки гена IgH. Во всех случаях опухолевые клетки инфицированы KSHV, играющим, по-видимому, роль этиологического фактора.

Клинические признаки. Диффузная В-крупноклеточная лимфома характеризуется быстрым увеличением в размерах тканевой массы. Эта лимфома может локализоваться в лимфоузлах или вне их, практически в любом участке организма. Обычно в процесс вовлекается кольцо Вальдейера — орофарингеальная лимфоидная ткань, включающая миндалины и аденоиды. Первичное или вторичное вовлечение печени и селезенки может принять форму большой деструктивной опухолевой массы (рис. 13.14). При экстранодальной локализации опухоль возникает в желудочно-кишечном тракте, коже, костях, головном мозге и других тканях. Костный мозг поражается нечасто и обычно позднее, в ходе развития заболевания. Редко наблюдается картина лейкемии.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома относится к агрессивным опухолям и в отсутствие лечения быстро приводит к летальному исходу. При интенсивной комбинированной химиотерапии у 60–80% пациентов наступает полная ремиссия, а 40–50% излечиваются. Иммунотерапия с помощью антител анти-CD20, видимо, улучшает первоначальную реакцию организма и общий исход, особенно у пожилых. У пациентов с ограниченным заболеванием эффект более выражен, чем при распространенном процессе или большой массе опухоли. Исследование профиля экспрессии показало наличие отдельных молекулярных видов с неодинаковым клиническим исходом, что позволяет разрабатывать новые виды терапии, направленной на различные компоненты сигнальных путей с участием NF-κB и В-клеточного рецептора [26, 27].

Лимфома Беркитта

Выделяют 3 типа лимфомы Беркитта: (1) эндемическая (африканская) лимфома Беркитта; (2) спорадическая (неафриканская) лимфома Беркитта; (3) лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом (чаще всего наблюдается у лиц с ВИЧ-инфекцией). Все 3 типа лимфомы Беркитта гистологически идентичны, но отличаются некоторыми клиническими, генотипическими и вирусологическими характеристиками.

РИС. 13.14 Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением селезенки: типичная большая изолированная опухоль. В отличие от нее неагрессивные В-клеточные лимфомы характеризуются мультифокальным распространением по белой пульпе [предоставлено Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA].

Морфология. Пораженная ткань замещается диффузным инфильтратом, состоящим из лимфоидных клеток промежуточной величины, диаметром 10–25 мкм, с круглым или овальным ядром, грубодисперсным ядерным хроматином и умеренным количеством цитоплазмы (рис. 13.15). Опухоль имеет высокий митотический индекс и содержит многочисленные апоптотические клетки, остатки ядер которых фагоцитируются рассеянными нормальными макрофагами. Эти фагоциты содержат большое количество прозрачной цитоплазмы, создавая характерную картину «звездного неба». При вовлечении костного мозга в аспиратах обнаруживаются опухолевые клетки с умеренно глыбчатым ядерным хроматином, 2–5 различимыми ядрышками и ярко-синей цитоплазмой, содержащей прозрачные цитоплазматические вакуоли.

Иммунофенотип. Эти опухоли состоят из зрелых В-клеток, экспрессирующих поверхностные IgM, CD19, CD20, CD10 и BCL6, т.е. имеют фенотип, указывающий на их происхождение из В-клеток герминативного центра. В отличие от других опухолей такого же происхождения лимфома Беркитта почти никогда не экспрессирует антиапоптотический белок BCL2.

Молекулярный патогенез. Все типы лимфомы Беркитта ассоциируются с транслокациями гена *c-MYC* на 8-й хромосоме. Партнером по транслокации обычно служит локус IgH [t(8;14)], однако могут участвовать также локусы легких κ-цепей [t(2;8)] или λ-цепей [t(8;22)] Ig. Точки разрыва в локусе IgH при спорадической лимфоме Беркитта обычно находятся в области переключения класса Ig, тогда как при эндемической лимфоме Беркитта они лежат внутри последовательностей V(D)J ближе к 5′-нетранслируемому участку. Причина столь тонких молекулярных различий неизвестна, однако транслокации обоих типов в В-клетках герминативного центра могут быть индуцированы при СПИДе [8, 9] посредством особого ДНК-модифицирующего фермента, необходимого как для переключения класса Ig, так и для соматической гипермутации. Конечный эффект этих транслокаций сходен; кодирующая *c-MYC* последовательность репозиционируется вплотную к активным элементам промотора и энхансера Ig, индуцирующим повышение экспрессии *c-MYC*. Кроме того, транслоцированный *c-MYC* часто содержит точечные мутации, еще более повышающие его активность [31]. Нередко в лимфоме Беркитта происходят мутации, инактивирующие p53, что повышает частоту транслокаций *c-MYC* в В-клетках герминативного центра [9], поэтому предполагают, что предсуществующие дефекты p53 создают основу для транслокаций *c-MYC*.

По существу все эндемические лимфомы Беркитта латентно инфицированы EBV, присутствующим также в ≈25% опухолей, ассоциированных с ВИЧ, и в 15–20% спорадических случаев. Конфигурация ДНК EBV во всех опухолевых клетках конкретного пациента идентична, показывая, что трансформации предшествует инфекция, однако истинная роль EBV в генезе лимфомы Беркитта недостаточно изучена.

Около 5% диффузных В-крупноклеточных лимфом имеют транслокации *c-MYC*. В таких случаях это забо-

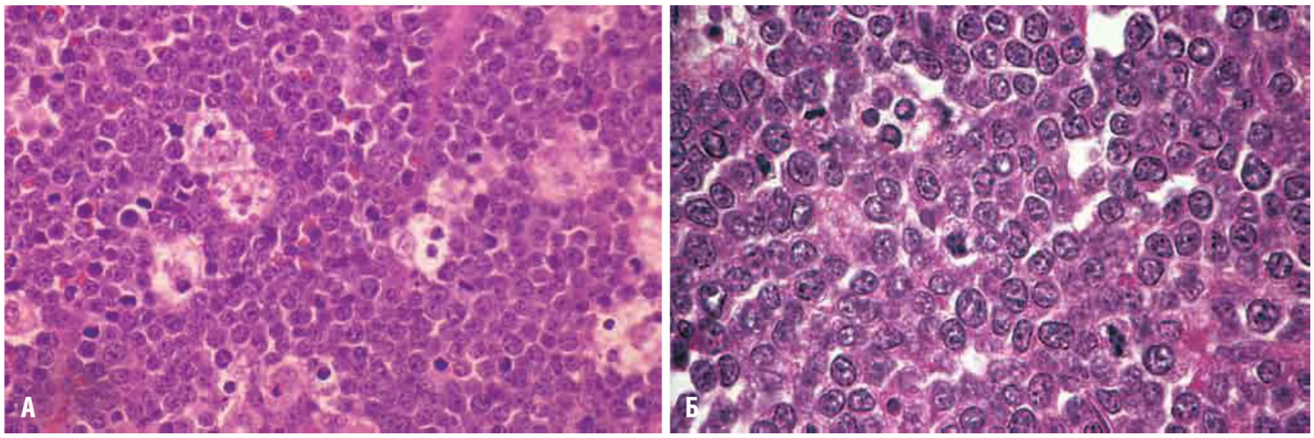


РИС. 13.15 Лимфома Беркитта. **(А)** При малом увеличении видны многочисленные бледные макрофаги, содержащие окрашивающиеся включения, создающие картину «звездного неба». **(Б)** При большом увеличении в опухолевых клетках можно видеть многочисленные мелкие ядрышки, характерен высокий митотический индекс. Отсутствие существенных вариаций формы и величины ядер создает однообразную картину [предоставлено Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — Б].

левание непросто отличить от лимфомы Беркитта с помощью обычных диагностических тестов. Дифференциальная диагностика имеет большое значение, т.к. для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта применяют, как правило, разные схемы химиотерапии. В трудных случаях различить эти опухоли позволяет изучение профиля экспрессии генов [32].

Клинические признаки. И эндемические, и спорадические лимфомы Беркитта наблюдаются главным образом у детей и молодых взрослых. В США на долю этих лимфом приходится ≈ 30% неходжкинских лимфом у детей. Большинство опухолей манифестирует в экстранодальных участках. Эндемическая лимфома Беркитта часто локализуется на нижней челюсти, также характерна необычная локализация — в органах брюшной полости, особенно в почках, яичниках и надпочечниках. Спорадическая лимфома Беркитта обычно представляет собой опухолевую массу в илеоцекальной области и брюшине. Поражение костного мозга и периферической крови встречается редко, особенно в эндемических случаях. Лимфома Беркитта очень агрессивна, однако хорошо поддается химиотерапии. Удается излечить большинство детей и молодых взрослых, более осторожно оценивают эффект у пожилых.

Плазмоклеточные неоплазии и родственные опухоли

Эти В-клеточные опухоли содержат неопластические плазматические клетки, практически всегда секретирующие моноклональный Ig или фрагмент Ig. Все плазмоклеточные неоплазии (называемые также *дискразиями*) обусловливают > 15% летальных исходов, вызываемых лимфоидными неоплазиями. Наиболее частая и опасная из этих неоплазий — множественная миелома. В США ежегодно регистрируют более 15 тыс. новых случаев этого заболевания.

Моноклональные антитела, определяемые в крови, получили название «М-белок». Поскольку полный М-белок имеет молекулярную массу 160 кДа или более, его присутствие в организме ограничено плазмой и внеклеточной жидкостью и в отсутствие поражений почечных клубочков он не попадает в мочу. Однако в отличие от нормальных плазматических клеток, в которых продукция Ig и соединение легких и тяжелых цепей Ig тесно связаны, неопластические плазматические клетки часто синтезируют избыток легких или тяжелых цепей вместе с полными Ig. Иногда образуются только легкие или тяжелые цепи Ig. Свободные легкие цепи Ig (*белок Бенс-Джонса*) достаточно малы и экскретируются с мочой. Их можно идентифицировать и количественно определить в моче или крови, причем в последнем случае с помощью новых, высокочувствительных тестов, находящихся в процессе проверки.

Для описания продукции аномальных Ig используют специальные термины: «моноклональная гаммапатия», «диспротеинемия» и «парапротеинемия». С моноклональными гаммапатиями ассоциируются следующие клинико-патологические формы:

- *множественная миелома* — наиболее важная моноклональная гаммапатия, которая представляет собой опухолевые массы из плазматических клеток, рассеянных в тканях костей скелета. *Солитарная плазмоцитома* — редкий вариант опухоли из плазматических клеток, характеризующийся одиночным новообразованием в костях или мягких тканях. Термин «“тлеющая” миелома» относится к другому редкому варианту с отсутствием симптомов и высоким содержанием М-белка в плазме;
- *макроглобулинемия Вальденстрема* — синдром, при котором высокий уровень IgM приводит к появлению симптомов, обусловленных повышенной вязкостью крови. Синдром наблюдается у пожилых, чаще всего в сочетании с лимфоплазмоцитарной лимфомой;
- *болезнь тяжелых цепей* (*средиземноморская лимфома*) — редкая моноклональная гаммапатия, которая сопровождается разнообразными рас-

стройствами, включая лимфоплазмоцитарную лимфому и лимфому из клеток маргинальной зоны необычной локализации в тонкой кишке, возникающую в популяциях с дефицитом питания. Общие признаки — синтез и секреция свободных фрагментов тяжелых цепей;

- *первичный, или ассоциированный с иммуноцитами, амилоидоз* — клинико-патологическая форма, возникающая в результате моноклональной пролиферации плазматических клеток, секретирующих легкие цепи (обычно изотипа λ), откладывающиеся в виде амилоида. Некоторые пациенты имеют явную множественную миелому, тогда как у других в костном мозге присутствует лишь незначительная клональная популяция плазматических клеток;
- *моноклональная гаммапатия неустановленной значимости* — клинико-патологическая форма без симптомов, но с присутствием в крови малого или умеренно большого М-белка. Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости очень часто встречается в пожилом возрасте. Отмечается стабильно низкая частота ее трансформации в симптоматическую моноклональную гаммапатию, чаще в множественную миелому.

Рассмотрим некоторые специфические клинико-патологические формы. Первичный амилоидоз рассмотрен вместе с другими нарушениями иммунной системы в главе 6.

Множественная миелома. Множественная миелома — это плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся мультифокальным поражением скелета. При этом заболевании доминирует поражение костей, однако на поздних стадиях процесс может распространяться на лимфоузлы и экстранодальные ткани, в частности кожу. В западных странах на долю множественной миеломы приходится 1% летальных исходов от всех злокачественных опухолей. Заболевание чаще возникает у мужчин и лиц африканского происхождения, главным образом у лиц пожилого возраста (обычно в интервале 65–70 лет).

Молекулярный патогенез. Гены Ig в миелоидных клетках всегда несут признаки соматической гипермутации. Это позволяет предположить, что опухоль возникла из В-клетки, покинувшей герминативный центр и мигрировавшей в костный мозг, где она дифференцировалась в плазматическую клетку. Некоторые исследования указывают на то, что опухоль возникает из клеток, сходных со стволовыми и напоминающих малые В-лимфоциты, и основой сохранения опухоли служат сигналы, сгенерированные и передаваемые по пути Hedgehog, ответственному за самообновление [33, 34].

Пролиферация и выживаемость миелоидных клеток зависят от некоторых цитокинов и особенно от IL-6. Это важный фактор роста для плазматических клеток, продуцируемый самими опухолевыми клетками и оседлыми стромальными клетками костного мозга. У пациентов с активным заболеванием в сыворотке крови обнаруживается высокий уровень IL-6, что является плохим прогностическим признаком. Рост и выживаемость миелоидных клеток повышаются также в результате их прямого физического взаимодействия со стромальными клетками костного мозга. Этот процесс может служить целью для новых терапевтических подходов [35].

Факторы, продуцируемые неопластическими плазматическими клетками, опосредуют разрушение костей — главный патологический признак множественной миеломы. Особое значение имеет продуцируемый миеломой MIP-1α, повышающий экспрессию лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) стромальными клетками костного мозга. MIP-1α, в свою очередь, активирует остеокласты [36]. Другие факторы, высвобождаемые опухолевыми клетками, например модуляторы сигнального пути WNT, являются сильными ингибиторами функций остеобластов. Конечный результат — заметное повышение резорбции костей, ведущее к гиперкальциемии и патологическим переломам [37].

Во многих миеломах происходят перестройки гена тяжелых цепей Ig на хромосоме 14q32 [38, 39]. В транслокации участвуют: рецептор фактора роста фибробластов типа 3 (FGFR3) на хромосоме 4p16 — ген, кодирующий активность рецептора тирозинкиназы, участвующий в регуляции пролиферации клеток; регуляторные гены клеточного цикла — ген циклина D1 на хромосоме 11q13 и ген циклина D3 на хромосоме 6p21; ген фактора транскрипции c-MAF на хромосоме 16q23; ген, кодирующий фактор транскрипции MUM1/IRF4 на хромосоме 6p25. Дисрегуляция циклинов D наблюдается часто в связи с тем, что присутствуют два разных гена циклинов D [38]. Другая частая кариотипическая аномалия — делеции 13q. Исследование профиля экспрессии генов выявляет разнообразие хромосомных аберраций, что на молекулярном уровне подтверждает крайнюю гетерогенность миеломы [40].

Морфология. Множественная миелома представляет собой деструктивное плазмоклеточное новообразование осевого скелета. Чаще всего поражаются (в порядке убывания частоты): позвоночный столб, ребра, череп, таз, бедренная кость, ключица и лопатка. Первичная опухоль обычно образуется в костномозговой полости. Губчатое вещество кости подвергается эрозии, затем разрушается кортикальный слой кости, нередко приводя к патологическим переломам. В основном происходят переломы позвоночного столба, но возможны переломы любой пораженной кости. На рентгенограмме поражения костей четко видны как очаговые дефекты диаметром 1–4 см (рис. 13.16), которые при макроскопическом исследовании представляют собой мягкую, желатинозную опухолевую ткань красного цвета. Реже наблюдается распространенное миеломатозное заболевание костей, приводящее к диффузной деминерализации (остеопении).

Даже в отсутствие опухолевой массы костный мозг содержит повышенное количество плазматических клеток (> 30%). Плазматические клетки могут инфильтрировать интерстиций или располагаться в виде пластов, полностью замещающих нормальные элементы. Злокачественные плазматические клетки, как и доброка-

РИС. 13.16 Множественная миелома черепа (рентгенограмма, вид сбоку). Четко видны дефекты в своде черепа.

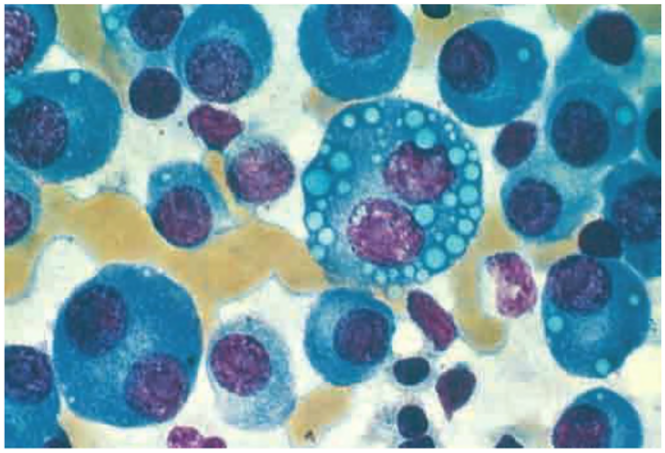


РИС. 13.17 Множественная миелома (аспират костного мозга). Клетки нормального костного мозга в значительной степени замещены плазматическими клетками, включая формы с множественными ядрами, хорошо заметными ядрышками и цитоплазматическими вакуолями, содержащими Ig.

чественные, имеют перинуклеарное просветление (хорошо развитый аппарат Гольджи) и эксцентрически расположенное ядро (рис. 13.17). В ткани опухоли могут преобладать внешне относительно нормальные плазматические клетки, плазмобласты с ячеистым ядерным хроматином и хорошо заметным ядрышком или причудливые многоядерные клетки. Другие виды клеток появляются вследствие нарушения регуляции синтеза и секреции Ig, что часто приводит к внутриклеточному накоплению интактных или частично деградированных белков. К таким вариантам относятся клетки с ярко-красной цитоплазмой, клетки Мотта с множеством гроздевидных цитоплазматических вакуолей и клетки, содержащие другие включения, в т.ч. фибриллы, палочковидные кристаллы и глобулы. Глобулярные включения представлены тельцами Русселя (в цитоплазме) или тельцами Датчера (в ядре). В запущенных случаях инфильтраты, состоящие из плазматических клеток, могут присутствовать в селезенке, печени, почках, легких, лимфоузлах и других мягких тканях.

Обычно высокий уровень М-белка приводит к слипанию эритроцитов в мазках периферической крови с образованием так называемых монетных столбиков. Их формирование характерно, но неспецифично, т.к. они могут быть и при других нарушениях, связанных с повышенным уровнем Ig (например, при СКВ и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции). В редких случаях опухолевые клетки наполняют периферическую кровь, создавая картину плазмоклеточной лейкемии.

Белок Бенс-Джонса экскретируется почками и способствует развитию *миеломной почки* (*см.* главу 20).

Клинические признаки. Клиническая картина множественной миеломы возникает вследствие (1) роста плазматических клеток в тканях, особенно в костях; (2) избыточной продукции Ig, часто обладающего аномальными физико-химическими свойствами; (3) супрессии нормального гуморального иммунитета.

Резорбция костей приводит к патологическим переломам и хроническому болевому синдрому. Сопутствующая гиперкальциемия может вызвать неврологические проявления, в частности помрачение сознания, слабость и летаргию, запоры и полиурию и способствовать дисфункции почек. Снижение продукции нормальных Ig повышает восприимчивость организма к рецидивирующим бактериальным инфекциям. Клеточный иммунитет остается относительно интактным. Большое значение имеет почечная недостаточность как возможная причина летального исхода. Патогенез почечной недостаточности (*см.* главу 20), которую имеют до 50% больных миеломой, многофакторный. Наиболее важным фактором является протеинурия Бенс-Джонса, т.к. экскретируемые легкие цепи токсичны для эпителиальных клеток почечных канальцев. Некоторые легкие цепи (особенно семейств λ6 и λ3) склонны вызывать амилоидоз AL-типа (*см.* главу 6), при котором усиливается дисфункция почек и амилоид откладываться в других тканях.

У 99% пациентов обнаруживают повышенный уровень Ig в сыворотке крови и/или легкие цепи Ig (белок Бенс-Джонса) в моче. Моноклональные Ig (М-белок) вначале определяют по аномальным белковым пикам на электрофореграммах крови и мочи, затем моноклональные Ig исследуют с помощью метода иммунофиксации (рис. 13.18). Большинство миелом ассоциируется с повышенным содержанием Ig в сыворотке (> 3 г/дл) и/или белка Бенс-Джонса в моче (> 6 г/дл). Наиболее распространенным типом моноклональных Ig является IgG (≈ 55%), затем следует IgA (≈ 25%). Довольно редко встречаются миеломы, экспрессирующие IgM, IgD или IgE. Избыточная продукция и агрегация М-белка, особенно IgA или IgG_3, у ≈ 7% пациентов приводят к развитию симптомов, обусловленных повышением вязкости крови (симптомы описаны при обсуждении лимфоплазмоцитарной лимфомы). Присутствие свободных легких цепей и М-белка в

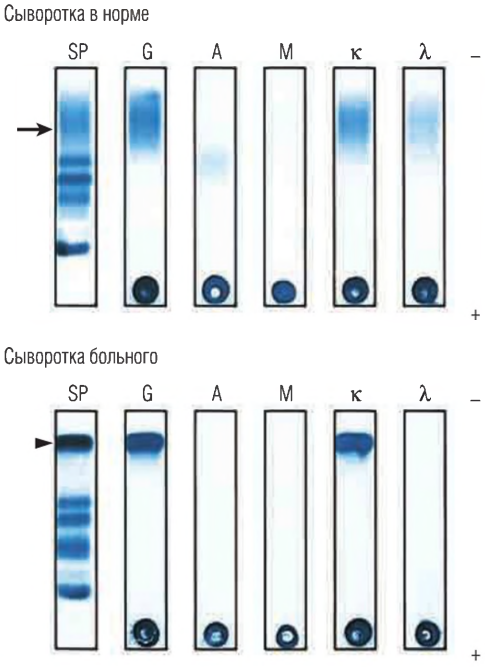


РИС. 13.18 Определение моноклонального Ig (М-белка) при множественной миеломе. Для скрининга используют электрофорез белков сыворотки (SP). Наличие поликлонального IgG в нормальной сыворотке на электрофореграмме отражается широкой полосой (*стрелка*); в отличие от этого сыворотка больного множественной миеломой дает в этой области электрофореграммы одиночную, четкую полосу (*острие стрелки*). Для подтверждения моноклональности Ig и его характеристик применяют метод иммунофиксации. Белки, разделенные путем электрофореза в геле, реагируют со специфическими антисыворотками. После основательного отмывания остаются перекрестно связанные с антисывороткой белки, которые определяют с помощью окрашивания. Обратите внимание на четко выраженную полосу, образовавшуюся в результате перекрестной реакции с антисывороткой, специфичной к тяжелой цепи IgG (G) и легкой цепи каппа (κ); это указывает на присутствие М-белка IgGκ. Уровни поликлонального IgG, IgA (A) и легкой цепи лямбда (λ) в сыворотке больного также снижены по сравнению с нормой — это типично для множественной миеломы [предоставлено David Sacks, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

сыворотке одновременно наблюдается у 60–70% пациентов, в 20% случаев есть только легкие цепи. Около 1% миелом являются несекретирующими, т.е. отсутствие М-белка еще не исключает множественную миелому.

Клинико-патологическая диагностика множественной миеломы основывается на рентгенографических и лабораторных данных. Рентгенографические изменения позволяют предположить множественную миелому, однако для окончательного диагноза необходимо исследование костного мозга. Поражение костного мозга приводит к развитию нормоцитарной нормохромной анемии, иногда сопровождаемой умеренной лейкопенией и тромбоцитопенией.

Прогноз вариабелен, но в целом неблагоприятен. Медиана выживаемости составляет 4–6 лет. До настоящего времени заболевание не поддается полному излечению. Пациенты с множественными поражениями костей в отсутствие лечения редко живут более 12 мес, тогда как пациенты с «тлеющей» миеломой могут не иметь симптомов долгие годы. Транслокации с вовлечением циклина D1 ассоциируются с благоприятным исходом, тогда как делеции 13q, 17p и транслокация t(4;14) предвещают более агрессивное течение заболевания [41].

Цитотоксические агенты индуцируют ремиссию у 50–70% пациентов, и новые терапевтические подходы вселяют надежду. Миелоидные клетки чувствительны к ингибиторам протеасом [42] — клеточных органелл, разрушающих дефектные и неправильно свернутые белки, активирующие апоптоз (*см.* главу 1). Миелоидные клетки склонны накапливать неправильно свернутые, неспаренные Ig-цепи. Ингибиторы протеасом способны усиливать эту присущую миелоидным клеткам склонность и индуцировать апоптоз, а также, по-видимому, замедлять резорбцию костей благодаря влиянию на стромальные клетки [43]. Талидомид и его производные также обладают активностью против миеломы, возможно за счет изменения взаимодействия миелоидных и стромальных клеток костного мозга, а также подавления ангиогенеза [35]. Бифосфонаты (лекарственные средства, ингибирующие резорбцию костей) снижают частоту патологических переломов и ограничивают гиперкальциемию. Трансплантация костного мозга увеличивает продолжительность жизни, однако терапевтический эффект этого вмешательства не доказан.

Солитарная плазмоцитома. От 3 до 5% плазмоклеточных неоплазий представляют собой одиночное поражение костей или мягких тканей. Локализация костного поражения обычно та же, что и при множественной миеломе. Внекостные поражения часто наблюдаются в легких, рото- и носоглоточной полостях и придаточных пазухах носа. У некоторых пациентов отмечается умеренное повышение М-белка в крови или моче. Костная солитарная плазмоцитома почти неизбежно прогрессирует и превращается в множественную миелому, однако это может произойти через 10–20 лет и более. Внекостные солитарные плазмоцитомы, особенно в верхних отделах дыхательных путей, часто удается излечить местной резекцией.

«Тлеющая» миелома. Эта форма занимает промежуточное положение между множественной миеломой и моноклональной гаммапатией неустановленной клинической значимости. Количество плазматических клеток достигает 10–30% общего числа клеток костного мозга, а уровень М-белка в сыворотке > 3 г/дл. Однако симптомов у пациентов нет. У ≈ 75% пациентов заболевание в течение 15 лет переходит в множественную миелому [44].

Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости. Это наиболее частая дискразия [45], возникающая у ≈ 3% лиц старше 50 лет и ≈ 5% лиц старше 70 лет. Симптомы отсутствуют, уровень М-белка в сыворотке < 3 г/дл. У ≈ 1% пациентов с моноклональной гаммапатией неустановленной значимости в течение года развивается симптоматическая плазмоклеточная неоплазия — обычно множественная миелома [46]. Частота перерождения остается практически постоянной. При анализе патогенеза обращает на себя внимание тот факт, что при моноклональной гаммапа-

тии неустановленной значимости плазматические клетки клона часто содержат те же хромосомные транслокации и делеции, которые обнаруживают в полностью развившейся множественной миеломе [47], т.е. моноклональная гаммапатия неустановленной значимости представляет собой раннюю стадию миеломы. Как и в случае «тлеющей» миеломы, перерождение в множественную миелому непредсказуемо, поэтому нужно периодически определять уровни М-белка в сыворотке и белка Бенс-Джонса в моче.

Лимфоплазмоцитарная лимфома. Эта В-клеточная неоплазия обычно развивается в возрасте 50–60 лет. Заболевание имеет поверхностное сходство с ХЛЛ/МЛЛ, однако отличается тем, что значительная фракция опухолевых клеток подвергается терминальной дифференцировке в плазматические клетки. Наиболее характерной является секреция моноклональных IgM плазмоклеточным компонентом, часто в количествах, достаточных, чтобы вызвать синдром повышенной вязкости крови (*макроглобулинемию Вальденстрема*). В отличие от множественной миеломы синтез тяжелых и легких цепей обычно сбалансирован и осложнения, возникающие в результате секреции свободных легких цепей (т.е. почечная недостаточность и амилоидоз), наблюдаются редко. Другое важное отличие: при данном заболевании деструкции костей не происходит.

Морфология. Костный мозг содержит инфильтрат (от незначительного до обширного), состоящий в разных пропорциях из лимфоцитов, плазматических клеток, плазмоцитоидных лимфоцитов и тучных клеток (рис. 13.19). Некоторые опухоли содержат также популяцию более крупных лимфоидных клеток с ячеистым ядерным хроматином и хорошо видимыми ядрышками. Часто в некоторых плазматических клетках есть PAS-положительные включения, содержащие Ig: в цитоплазме — тельца Русселя, в ядре — тельца Датчера. К моменту постановки диагноза опухоль обычно диссеминирует в лимфоузлы, селезенку и печень. По мере прогрессирования заболевания возможна инфильтрация нервных корешков, мозговых оболочек и ткани головного мозга (реже).

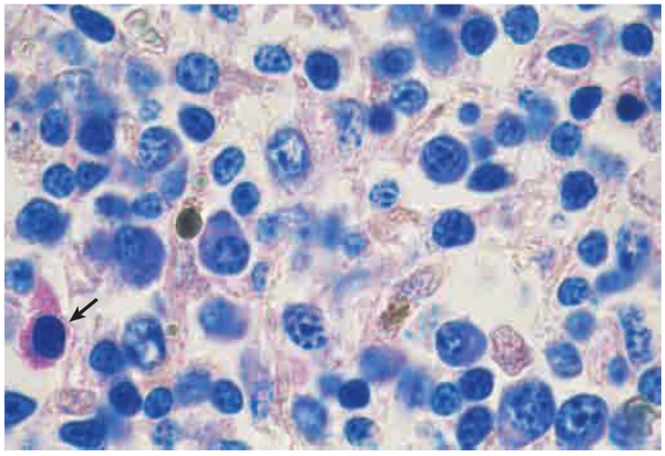


РИС. 13.19 Лимфоплазмоцитарная лимфома. Биоптат костного мозга содержит характерную смесь малых лимфоидных клеток с различной степенью дифференцировки в плазматические клетки. Кроме того, присутствуют тучные клетки с пурпурно-красными цитоплазматическими гранулами (*стрелка*).

Иммунофенотип и молекулярный патогенез. Лимфоидный компонент экспрессирует В-клеточные маркеры — CD20 и поверхностные Ig. Плазмоклеточный компонент секретирует те же Ig, которые экспрессированы на поверхности лимфоидных клеток. Обычно это IgM, но могут быть также IgG или IgA. Хромосомные транслокации в этих опухолях, как правило, отсутствуют; обычной цитогенетической аномалией является делеция в хромосоме 6q.

Клинические признаки. Основные признаки неспецифичны: слабость, утомляемость и снижение массы тела. Около 50% пациентов имеют лимфаденопатию, гепато- и спленомегалию. Часто наблюдают анемию, вызванную инфильтрацией костного мозга. У ≈ 10% пациентов отмечается аутоиммунный гемолиз, обусловленный холодовыми агглютининами — IgM-антителами, связывающимися с эритроцитами при температуре ниже 37°C (*см.* главу 14).

Пациенты, у которых опухоль секретирует IgM, имеют симптомы, обусловленные повышением вязкости крови вследствие высокой концентрации IgM, имеющих большую молекулярную массу.

Признаки синдрома повышения вязкости крови:

- *ухудшение зрения*, связанное с венозным застоем (извитостью и расширением вен сетчатки); ухудшению зрения способствуют кровоизлияния и экссудация в сетчатку;
- *неврологические явления*, в частности головная боль, головокружение, глухота и ступор; причиной служат замедленный кровоток и застой крови;
- *кровотечения*, обусловленные образованием комплексов в результате связывания макроглобулинов с факторами коагуляции, а также нарушением функции тромбоцитов;
- *криоглобулинемия*, возникающая в результате преципитации макроглобулинов при низких температурах, что вызывает такие симптомы, как феномен Рейно и холодовая крапивница.

Лимфоплазмоцитарная лимфома — инкурабельное прогрессирующее заболевание. Поскольку большинство IgM циркулирует в кровотоке, симптомы, обусловленные высоким уровнем IgM (повышенная вязкость крови и гемолиз), удается облегчить с помощью плазмафереза. Рост опухоли можно приостановить на некоторое время низкими дозами химиотерапевтических агентов и иммунотерапией с помощью антител анти-CD20. Возможна трансформация этой опухоли в крупноклеточную лимфому, но такие случаи редки. Медиана выживаемости составляет ≈ 4 года.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Лимфома из клеток мантийной зоны — редкая лимфоидная неоплазия, на долю которой приходится ≈ 2,5% неходжкинских лимфом в США и 7–9% — в Европе. Она обычно появляется в возрасте 40–60 лет преимущественно у лиц мужского пола. Клетки этой лимфо-

мы очень похожи на нормальные В-клетки мантийной зоны, окружающей герминативные центры.

Морфология. Опухолевые клетки в лимфоузлах могут окружать реактивные герминативные центры, придавая им узелковый вид (при малом увеличении) или диффузно заполняя узел. Как правило, пролиферирующий компонент состоит из гомогенной популяции малых лимфоцитов с ядрами неправильной формы, иногда с глубокой инвагинацией (рис. 13.20). Крупные клетки, напоминающие центробласты и пролимфоциты, отсутствуют, что отличает лимфому из клеток мантийной зоны от фолликулярной лимфомы и ХЛЛ/МЛЛ соответственно. В большинстве случаев ядерный хроматин конденсирован, ядрышки незаметны, количество цитоплазмы невелико. Иногда опухоли состоят из клеток промежуточной величины с более рыхлым хроматином и повышенной митотической активностью. Чтобы отличить эти бластоидные варианты от ОЛЛ, необходимо иммунофенотипирование.

К моменту постановки диагноза большинство пациентов имеет генерализованную лимфаденопатию, а у 20–40% выявляют изменения периферической крови. Экстранодальная локализация опухоли чаще всего наблюдается в костном мозге, селезенке, печени и кишечнике. Иногда поражение слизистой оболочки тонкой кишки внешне напоминает полипоз (*лимфоматоидный полипоз*). Это наиболее распространенный вариант лимфомы из клеток мантийной зоны по сравнению с другими неходжкинскими лимфомами.

Иммунофенотип. Лимфомы из клеток мантийной зоны экспрессируют циклин D1 в большом количестве. Большинство опухолей экспрессируют в умеренном количестве также CD19, CD20 и поверхностный Ig (обычно IgM и IgD, содержащие легкие κ-цепи или λ-цепи). Как правило, опухоли имеют фенотип CD5+ и CD23–, что помогает отличить их от ХЛЛ/МЛЛ. Соматическая гипермутация генов IgH отсутствует, что подтверждает происхождение опухоли из наивной В-клетки.

Молекулярный патогенез. Гиперэкспрессия циклина D1 вызвана транслокацией t(11;14), включающей локус IgH на 14-й хромосоме и локус циклина D1 на 11-й хромосоме. Эту транслокацию выявляют в ≈ 70% случаев с помощью стандартного кариотипирования и практически во всех опухолях посредством флуоресцентной гибридизации *in situ*. Повышенная экспрессия циклина D1 способствует переходу клеточного цикла из фазы G1 в фазу S (*см.* главу 7).

Клинические признаки. Наиболее частым признаком является безболезненная лимфаденопатия. Нередко отмечаются симптомы со стороны селезенки (≈ 50%) и кишечника. Прогноз неблагоприятный: медиана выживаемости составляет всего 3–4 года. Эта лимфома не поддается обычной химиотерапии, большинство пациентов умирают в результате дисфункции органов, вызванной опухолевой инфильтрацией. Бластоидный вариант опухоли и пролиферативный профиль экспрессии ассоциируются с еще более коротким периодом жизни [26]. Некоторую надежду вселяют новые терапевтические подходы — трансплантация костного мозга и применение ингибиторов протеасом.

Лимфомы из клеток маргинальной зоны

Лимфомы из клеток маргинальной зоны — гетерогенная группа В-клеточных опухолей, возникающих в лимфоузлах, селезенке и тканях вне лимфоузлов. Первоначально эти опухоли были обнаружены в слизистой оболочке, поэтому их называли *опухолями из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками*, или *мальтомами*. В большинстве случаев опухолевые клетки имеют признаки соматической гипермутации, поэтому их следует рассматривать как происходящие из В-клеток памяти.

Лимфомы из клеток маргинальной зоны имеют общие свойства, но лимфомы, локализующиеся экстранодально, заслуживают особого внимания вследствие их необычного патогенеза и специфических свойств:

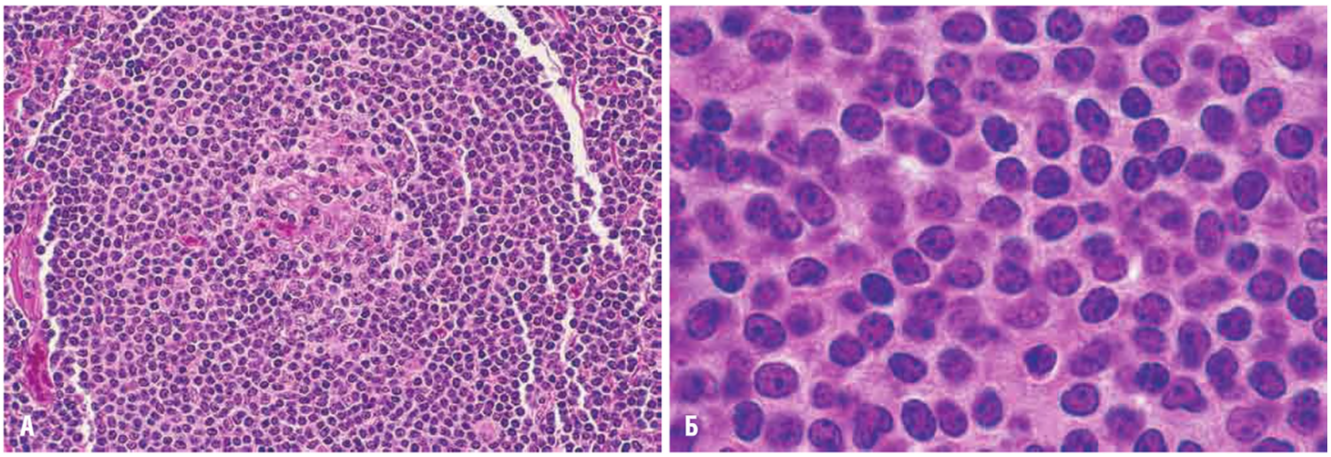


РИС. 13.20 Лимфома из клеток мантийной зоны. **(А)** При малом увеличении видно, что неопластические лимфоидные клетки окружают небольшой атрофический герминативный центр, а мантия образует зону роста. **(Б)** При большом увеличении можно видеть гомогенную популяцию малых лимфоцитов с ядрами неправильной формы, конденсированным хроматином и скудной цитоплазмой. Отсутствуют крупные клетки, напоминающие пролимфоциты (присутствуют при хронической лимфоцитарной лейкемии) и центробласты (присутствуют при фолликулярной лимфоме).

- часто образуются в тканях, подвергающихся хроническому воспалению аутоиммунной или инфекционной этиологии, например в слюнной железе — при болезни Шегрена, щитовидной железе — при тиреоидите Хашимото, желудке — при гастрите, вызванном *H. pylori*;
- долго остаются локализованными, распространяясь системно лишь на поздней стадии развития;
- могут регрессировать, если индуцирующий агент (например, *H. pylori*) элиминирован.

Эти характеристики указывают, что экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны, возникающие в хронически воспаленных тканях, являются промежуточным звеном между реактивной лимфоидной гиперплазией и полнофункциональной лимфомой. Заболевание начинается как поликлональная иммунная реакция. В результате неизвестной мутации возникает В-клеточный клон, все еще зависимый от стимулированных антигеном хелперных Т-клеток, посылающих сигналы, которые обеспечивают рост и выживаемость опухолевых клеток. Устранение индуцирующего антигена на этой стадии приводит к инволюции опухоли. Клинический наглядный пример — желудочная мальтома после антибиотикотерапии, направленной против *H. pylori*, часто регрессирует (*см.* главу 17). Однако со временем в опухоли могут происходить дополнительные мутации, в результате которых рост и выживаемость опухолевых клеток становятся антиген-независимыми. Таковы хромосомные транслокации t(11;18), t(14;18) или t(1;14), относительно специфичные для экстранодальных лимфом из клеток маргинальной зоны. Эти транслокации повышают экспрессию и функцию BCL10 и MALT1 — белковых компонентов сигнального комплекса, активирующего NF-κB и способствующего росту и выживаемости опухолевых клеток [5]. По мере дальнейшей клональной эволюции опухоль может распространиться в отдаленные участки и трансформироваться в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Переход от поли- к моноклональности в течение лимфомогенеза схож с патогенезом EBV-индуцированной лимфомы и детально рассмотрен в главе 7.

Волосатоклеточный лейкоз

Эта редкая и своеобразная В-клеточная неоплазия составляет ≈ 2% всех лейкемий. Данное заболевание поражает преимущественно мужчин в среднем возрасте с белым цветом кожи. Средний возраст — 55 лет. Соотношение мужчин и женщин — 5 : 1.

Морфология. Волосатоклеточный лейкоз получил свое название из-за внешнего вида лейкемических клеток, имеющих тонкие, похожие на волосы выросты, которые лучше всего видны в фазово-контрастный микроскоп (рис. 13.21). В обычном мазке периферической крови «волосатые» клетки имеют круглые, продолговатые или похожие на почку ядра и умеренное количество бледно-голубой цитоплазмы с нитевидными или пузырьковидными выпячиваниями. Количество циркулирующих клеток значительно варьирует. В костном мозге присутствует диффузный интерстициальный инфильтрат, состоящий из клеток с продолговатыми или похожими на почку ядрами, конденсированным ядерным хроматином и бледной цитоплазмой. Поскольку эти клетки заключены в ВКМ, состоящий из волокон ретикулина, клетки, как правило, не попадают в материал, получаемый путем аспирации (в клинике такую неудачную аспирацию называют «сухой прокол»), и могут быть обнаружены лишь в биоптатах костного мозга. Красная пульпа селезенки обычно сильно инфильтрирована, что приводит к облитерации белой пульпы и макроскопически придает ей вид красного мяса. В процесс часто вовлекаются портальные триады печени.

Иммунофенотип и молекулярный патогенез. При волосатоклеточном лейкозе обычно экспрессируются общие В-клеточные маркеры CD19 и CD20, поверх-

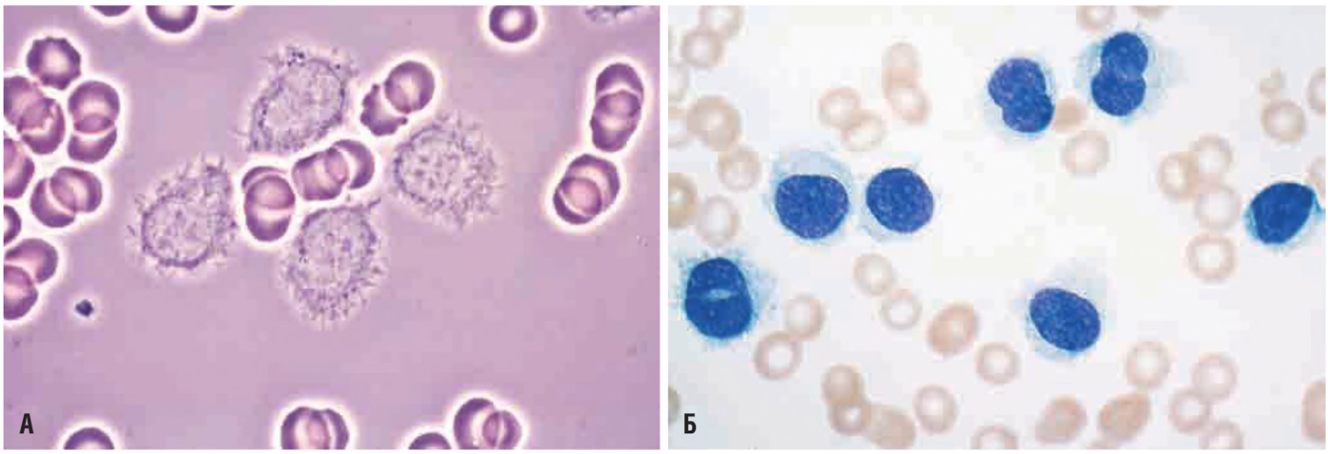


РИС. 13.21 Волосатоклеточный лейкоз (мазок периферической крови). **(А)** При фазово-контрастной микроскопии видны опухолевые клетки с тонкими, похожими на волосы цитоплазматическими выростами. **(Б)** После окрашивания в клетках видны круглые или похожие на почку ядра и умеренное количество бледно-голубой, лишенной гранул цитоплазмы.

ностный Ig (как правило, IgG) и некоторые относительно характерные маркеры, например CD11c, CD25 и CD103. Анализ последовательностей генов Ig указывает на высокую частоту соматической гипермутации, что свидетельствует о происхождении опухоли из постгерминативных В-клеток памяти.

Клинические признаки. Клинические проявления в основном зависят от инфильтрации костного мозга, печени и селезенки. Спленомегалия, обычно значительная, — наиболее частый, а иногда и единственный симптом. Гепатомегалия встречается реже и не столь выражена. Лимфаденопатия наблюдается редко. Панцитопения, развивающаяся в результате поражения костного мозга и депонирования клеток в селезенке, отмечается в ≈ 50% случаев. У ≈ 30% пациентов выявляют инфекции, причем повышена частота атипичных микобактериальных инфекций, что, возможно, связано с наличием необъяснимой моноцитопении.

Волосатоклеточный лейкоз протекает вяло. По неизвестным причинам эта опухоль крайне чувствительна к «неагрессивной» химиотерапии, приводящей к длительным ремиссиям. Опухоли рецидивируют через 5 и более лет, однако обычно хорошо поддаются повторному курсу химиотерапии. В целом прогноз весьма благоприятный.

Периферические Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии

Периферические Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии — гетерогенная группа неоплазий с фенотипом, напоминающим таковой зрелых Т- или NK-клеток. Периферические Т-клеточные опухоли в США и Европе составляют ≈ 5–10% неходжкинских лимфом, но в Азии встречаются чаще. NK-клеточные опухоли в западных странах редки, но более часты на Дальнем Востоке. Далее описаны только часто диагностируемые опухоли и те, патогенез которых представляет особый интерес.

Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная

В классификацию ВОЗ включен ряд Т-клеточных опухолей, однако многие из них сложно отнести к определенной категории, поэтому они попадают в разряд периферических Т-клеточных лимфом неуточненных. Патогномоничные морфологические признаки у этих опухолей отсутствуют, хотя некоторые признаки характерны. Эти опухоли обычно состоят из плеоморфной смеси злокачественных Т-клеток различной величины (рис. 13.22), фолликулярная структура лимфатических узлов размыта. Часто присутствует выраженный инфильтрат из реактивных клеток (эозинофилов и макрофагов), вероятно привлеченных цитокинами, которые продуцируют опухолевые клетки. Также может происходить активный неоангиогенез.

Для постановки диагноза необходимо иммунофенотипирование. По определению все периферические Т-клеточные лимфомы имеют фенотип зрелых Т-клеток и обычно экспрессируют CD2, CD3, CD5, а также αβ- или γδ-Т-клеточный рецептор. Некоторые опухоли экспрессируют CD4 или CD8; считается, что такие

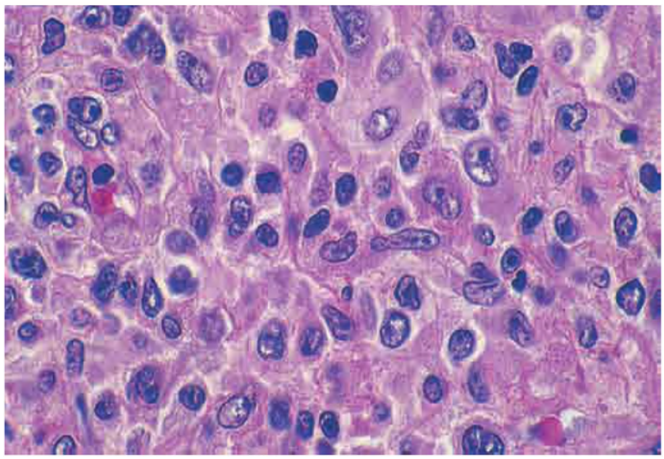


РИС. 13.22 Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная (лимфоузел). Присутствует смесь малых, средних и больших лимфоидных клеток, многие из которых имеют ядра неправильной формы.

опухоли происходят из хелперных или цитотоксических Т-клеток соответственно. Однако фенотип многих опухолей не позволяет отнести их к какому-либо известному типу нормальных Т-клеток. В трудных случаях, когда при дифференциальной диагностике приходится выбирать между лимфомой и активным реактивным процессом, проводят анализ ДНК для подтверждения клональной перестройки Т-клеточного рецептора. У большинства пациентов отмечается генерализованная лимфаденопатия, иногда сопровождаемая эозинофилией, зудом, лихорадкой и снижением массы тела. Несмотря на наличие сообщений об излечении периферической Т-клеточной лимфомы, прогноз при ней значительно хуже, чем при сопоставимых по агрессивности зрелых В-клеточных опухолях (например, диффузной В-крупноклеточной лимфоме).

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Это редкое заболевание выявляют по наличию перестроек в гене *ALK* (киназы анапластической лимфомы) на хромосоме 2p23. В результате этих перестроек локус *ALK* разрывается, что ведет к образованию гибридных генов, кодирующих белки ALK — конститутивно активные тирозинкиназы, активирующие ряд сигнальных путей, включая путь JAK/STAT [48].

Опухоль обычно состоит из крупных анапластических клеток (отсюда и ее название). Некоторые клетки содержат подковообразные ядра и значительное количество цитоплазмы (*индикаторные клетки*) (рис. 13.23А). Опухолевые клетки часто образуют скопления вокруг венул и инфильтрируют лимфоидные синусы, имитируя картину метастатической карциномы. Белок ALK не экспрессируется нормальными лимфоцитами или другими лимфомами. Таким образом, наличие гибридного белка ALK в опухолевых клетках (*см.* рис. 13.23Б) служит надежным маркером перестройки в гене *ALK*.

Т-клеточная лимфома с перестройками *ALK* чаще наблюдается у детей и молодых взрослых. Опухоль нередко захватывает мягкие ткани, но имеет очень

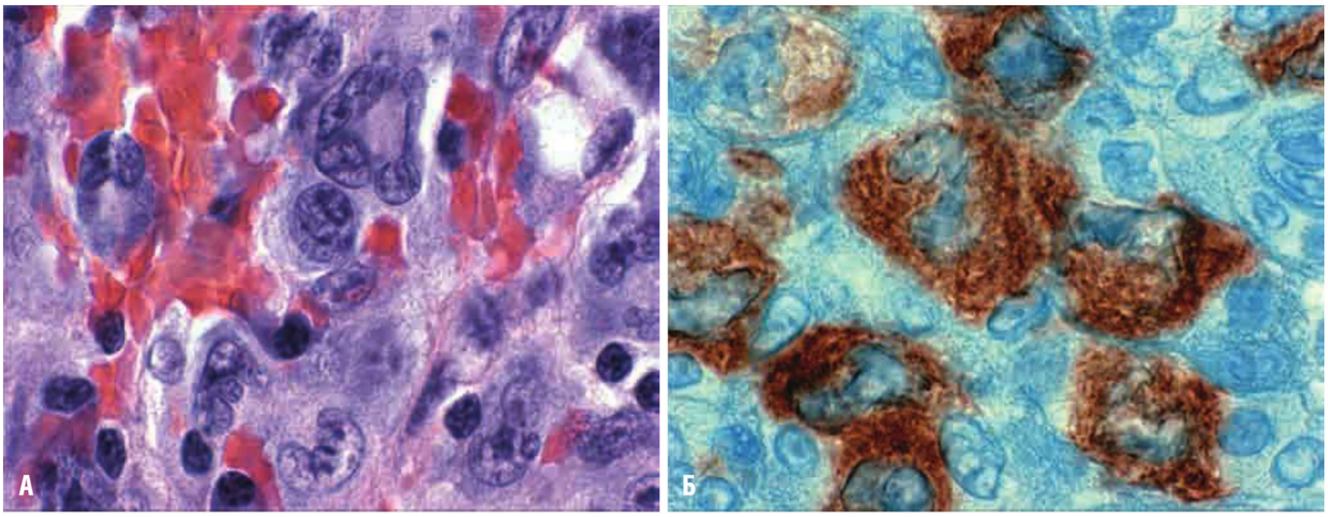


РИС. 13.23 Анапластическая крупноклеточная лимфома. **(А)** В центре — несколько индикаторных клеток с подковообразным ядром и значительным количеством цитоплазмы. **(Б)** Иммуногистохимическое исследование выявляет гибридный белок ALK [предоставлено Jeffrey Kutok, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

хороший прогноз (в отличие от других агрессивных периферических Т-клеточных неоплазий). Излечение после химиотерапии происходит в 75–80% случаев. Ведется поиск ингибиторов ALK, что позволит разработать избирательную терапию. У лиц старшего возраста встречаются подобные по морфологии опухоли, но в которых перестройки в гене *ALK* отсутствуют. В этих случаях прогноз такой же неблагоприятный, как и при периферической Т-клеточной лимфоме неуточненной.

Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых

Эта Т-клеточная неоплазия из Т-клеток CD4+ наблюдается только у взрослых, инфицированных ретровирусом HTLV-1 (*см.* главу 7). Заболевание встречается в основном в эндемичных по HTLV-1 регионах: на юге Японии, в Западной Африке и странах Карибского бассейна. Признаки заболевания: поражения кожи, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лимфоцитоз в периферической крови и гиперкальциемия. Внешний вид опухолевых клеток варьирует, однако часто клетки имеют многодольчатое ядро, внешне напоминающее клеверный лист или цветок. Опухолевые клетки содержат клональный провирус HTLV-1, который считают основным патогенетическим агентом. HTLV-1 кодирует белок Tax, являющийся сильным активатором NF-κB [49], который повышает рост и выживаемость лимфоцитов (*см.* ранее).

У большинства пациентов заболевание быстро прогрессирует и, несмотря на интенсивную химиотерапию, приводит к летальному исходу в течение нескольких месяцев. Реже опухоль захватывает только кожу. В этом случае опухоль имеет менее агрессивное течение, как при грибовидном микозе (*см.* далее). Следует отметить, что помимо Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых HTLV-1 иногда вызывает прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы и спинного мозга (*см.* главу 28).

Грибовидный микоз и синдром Сезари

Грибовидный микоз и синдром Сезари представляют собой разные проявления опухоли из хелперных Т-клеток CD4+, локализующейся на коже. Обычно кожные поражения при грибовидном микозе клинически проходят три стадии: воспалительную премикотическую стадию, стадию бляшек и опухолевую стадию (*см.* главу 25). Гистологически эпидермис и верхний слой дермы инфильтрированы неопластическими Т-клетками, имеющими мозговидные ядра вследствие выраженной складчатости ядерной мембраны. Для поздней стадии этого заболевания характерно распространение опухоли в другие ткани, чаще всего в лимфоузлы и костный мозг.

При синдроме Сезари поражение кожи проявляется генерализованной эксфолиативной эритродермией. В отличие от грибовидного микоза кожные поражения редко переходят в опухоль, и присутствуют ассоциированные с лейкемией клетки, имеющие характерные мозговидные ядра.

Опухолевым клеткам свойственна экспрессия молекулы адгезии CLA и рецепторов хемокинов CCR4 и CCR10. Все эти молекулы способствуют миграции нормальных Т-клеток CD4+ в кожу. Хотя в клинической картине заболевания доминирует поражение кожи, чувствительные методы молекулярного анализа показали, что опухолевые клетки даже на ранних стадиях болезни уже циркулируют в крови, мигрируют через костный мозг и лимфоузлы. Тем не менее эти опухоли не агрессивны, медиана выживаемости составляет от 8 до 9 лет. Иногда происходит трансформация в агрессивную Т-клеточную лимфому как терминальный процесс.

Крупноклеточная гранулярная лимфоцитарная лейкемия

Различают Т-клеточный и NK-клеточный варианты этой редкой неоплазии, которые наблюдаются глав-

ным образом у взрослых. При Т-клеточном варианте обычно отмечаются лимфоцитоз (от слабой до умеренной степени) и спленомегалия. Лимфаденопатия и гепатомегалия, как правило, отсутствуют. NK-клеточный вариант выражен еще меньше: лимфоцитоз и спленомегалия могут отсутствовать или быть незначительными.

Опухолевые клетки представляют собой большие лимфоциты со значительным количеством голубой цитоплазмы и малочисленными крупными азурофильными гранулами, лучше всего видимыми в мазках периферической крови. Костный мозг обычно содержит небольшие интерстициальные лимфоцитарные инфильтраты, трудно определяемые без специального иммуногистохимического исследования. Как правило, инфильтраты присутствуют также в селезенке и печени. При Т-клеточном варианте клетки несут маркер CD3, а при NK-клеточном — фенотип CD3–, CD56+.

Несмотря на относительно незначительную инфильтрацию костного мозга, в клинической картине доминируют нейтропения и анемия. Нейтропения часто сопровождается резким снижением количества поздних миелоидных форм в костном мозге. В редких случаях наблюдается чисто эритроцитарная аплазия. Отмечают также повышение частоты ревматоидных расстройств. У некоторых пациентов с синдромом Фелти (триада — ревматоидный артрит, спленомегалия и нейтропения) в его основе лежит ревматоидное расстройство. Причина такой вариабельности клинических проявлений неизвестна. Предположительно опухоль каким-то образом провоцирует включение аутоиммунных механизмов.

Течение заболевания варьирует и в значительной степени зависит от тяжести цитопении и реакции опухоли на низкодозную терапию или стероиды. В целом развитие Т-клеточной опухоли протекает вяло, тогда как NK-клеточные опухоли более агрессивные.

Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома

В США и Европе эта неоплазия встречается редко, но в Азии на ее долю приходится 3% всех неходжкинских лимфом. Наиболее часто опухоль представляет собой деструктивную массу в носоглотке, реже процесс захватывает тестикулы и кожу. Инфильтрат, состоящий из опухолевых клеток, окружает и инвазирует мелкие сосуды, приводя к обширному ишемическому некрозу. Размер опухолевых клеток варьирует, как правило, присутствует крупноклеточный компонент. В препаратах-отпечатках в цитоплазме опухолевых клеток видны крупные азурофильные гранулы, напоминающие гранулы нормальных NK-клеток.

Эта форма лимфомы тесно ассоциируется с EBV. Опухолевые клетки у всех пациентов содержат идентичные EBV-эписомы, что указывает на происхождение опухоли из одиночной клетки, инфицированной EBV. Каким образом EBV проникает в клетку, неизвестно, т.к. опухолевые клетки не экспрессируют CD21 — поверхностный белок, служащий В-клеточным рецептором для EBV. Большинство опухолей экспрессирует CD3–, а перестройки Т-клеточного рецептора отсутствуют. Наблюдается экспрессия NK-клеточных маркеров, включая ограниченный набор Ig-подобных рецепторов NK-клеток, что подтверждает происхождение опухоли из NK-клетки. Хромосомные аберрации не описаны, о молекулярном патогенезе заболевания (кроме участия EBV) известно относительно мало.

Большинство экстранодальных Т/NK-клеточных лимфом — это высокоагрессивные неоплазии, хорошо реагирующие на радиотерапию, но резистентные к химиотерапии. Прогноз у пациентов с запущенным заболеванием неблагоприятный.

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина — группа лимфоидных неоплазий, отличающихся от других лимфоидных неоплазий рядом признаков (табл. 13.7). Неходжкинские лимфомы часто возникают вне лимфоузлов (экстранодально) и распространяются непредсказуемым образом, тогда как лимфома Ходжкина появляется в одиночном узле или цепочке лимфоузлов и сначала распространяется в пределах смежных лимфоузлов. По этой причине определение стадии развития опухоли гораздо важнее при выборе терапии для лимфомы Ходжкина, чем при неходжкинских лимфомах. Лимфома Ходжкина имеет также отличительные морфологические признаки. Для нее характерно присутствие гигантских неопластических клеток, называемых *клетками Рид–Штернберга*. Эти клетки высвобождают факторы, индуцирующие накопление реактивных лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, составляющих обычно > 90% общего количества опухолевых клеток. В подавляющем большинстве лимфом Ходжкина неопластические клетки Рид–Штернберга образуются из В-клеток, присутствующих в герминативном центре или покинувших его.

В США лимфома Ходжкина составляет 0,7% всех злокачественных опухолей (≈ 8 тыс. новых случаев ежегодно). Средний возраст при постановке диагноза равен 32 годам. Это одна из наиболее распространенных опухолей у подростков и молодых людей, но

ТАБЛИЦА 13.7 Различия между лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами

Лимфома Ходжкина	Неходжкинская лимфома
Чаще локализуется аксиально в одном лимфоузле или в группе лимфоузлов (шейных, медиастинальных, парааортальных)	Чаще наблюдается множественное поражение периферических лимфоузлов
Обычно сначала распространяется в пределах смежных лимфоузлов	Распространение неупорядоченное
Мезентериальные лимфоузлы и лимфоидное кольцо Вальдейера вовлекаются редко	Обычно вовлекаются мезентериальные лимфоузлы и лимфоидное кольцо Вальдейера
Экстранодальная локализация встречается редко	Экстранодальная локализация встречается часто

встречается также и в зрелом возрасте. Лимфома Ходжкина — первая опухоль у человека, при лечении которой оказались эффективными лучевая терапия и химиотерапия, которые в большинстве случаев приводят к полному излечению.

Классификация. Классификация ВОЗ выделяет 5 типов лимфомы Ходжкина: (1) нодулярно-склеротический; (2) смешанно-клеточный; (3) богатый лимфоцитами; (4) бедный лимфоцитами; (5) с преобладанием лимфоцитов.

Первые 4 типа лимфомы Ходжкина называют *классическими лимфомами Ходжкина*, поскольку они имеют клетки Рид–Штернберга со сходным иммунофенотипом. Лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (5-й тип) имеет клетки Рид–Штернберга с В-клеточным иммунофенотипом.

Морфология. Для диагностики важна идентификация клеток Рид–Штернберга и их вариантов. *Диагностические клетки* представляют собой крупные клетки (диаметром ≥ 45 мкм) с множественными ядрами либо с одним ядром, состоящим из нескольких долей, каждая из которых содержит крупные «штампованные» ядрышки величиной примерно с малый лимфоцит (размером 5–7 мкм) (рис. 13.24А). Клетки имеют обильную цитоплазму. *Мононуклеарные клетки* содержат одиночное ядро с большим, похожим на включение ядрышком (*см.* рис. 13.24Б). *Лакунарные клетки* (в нодулярно-склеротической лимфоме Ходжкина) имеют более изящное, складчатое или многодольчатое ядро и обильную бледную цитоплазму, которая часто утрачивается в процессе приготовления срезов и ядра остаются в пустой полости (лакуне) (*см.* рис. 13.24В). При классической лимфоме Ходжкина клетки Рид–Штернберга подвергаются особой форме клеточной гибели — *мумификации* (сморщиваются и становятся пикнотичными). *Лимфогистиоцитарные клетки* с полиплоидными ядрами, плохо различимым ядрышком и умеренно обильной цитоплазмой («кукурузные» клетки) характерны для лимфомы Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (*см.* рис. 13.24Г).

Лимфому Ходжкина следует отличать от других заболеваний, при которых обнаруживаются клетки, напоминающие клетки Рид–Штернберга, а именно: инфекционного мононуклеоза, злокачественных опухолей солидных тканей и крупноклеточных неходжкинских

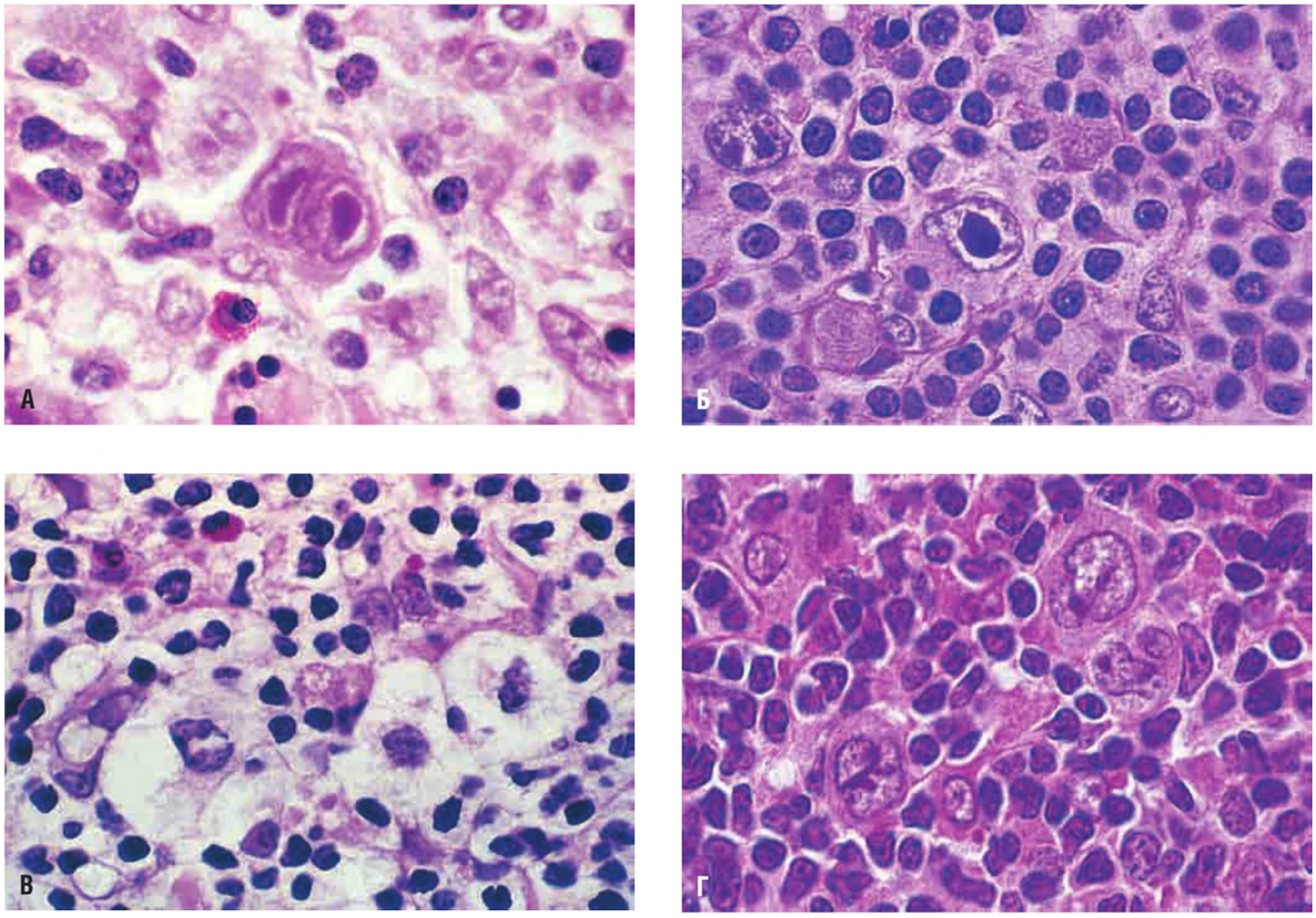


РИС. 13.24 Клетки Рид–Штернберга и их варианты. **(А)** Диагностическая клетка Рид–Штернберга с двухдольчатым ядром, крупным ядрышком, похожим на включение, и обильной цитоплазмой. Вокруг этой клетки расположены лимфоциты, макрофаги и эозинофилы. **(Б)** Клетка Рид–Штернберга, мононуклеарный вариант. **(В)** Клетка Рид–Штернберга, лакунарный вариант. При этом варианте присутствует складчатое или многодольчатое ядро, которое располагается в пустом пространстве, представляющем собой артефакт, возникающий в результате утраты цитоплазмы во время приготовления гистологического среза. **(Г)** Клетка Рид–Штернберга, лимфогистиоцитарный вариант. Видны несколько клеток со складчатой ядерной мембраной, небольшими ядрышками, тонкодисперсным ядерным хроматином и умеренно обильной бледной цитоплазмой («кукурузные» клетки) [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А].

ТАБЛИЦА 13.8 Типы лимфомы Ходжкина

Тип	Морфология и иммунофенотип	Типичные клинические признаки
Нодулярно-склеротический	Часто встречаются лакунарные клетки, иногда диагностические клетки; фоновый инфильтрат составляют Т-клетки, эозинофилы, макрофаги и плазматические клетки; фиброзные тяжи делят скопления клеток на узелки; клетки Рид–Штернберга CD15+, CD30+; обычно EBV–	Наиболее распространенный; тяжесть заболевания обычно соответствует стадии I или II; часто поражаются медиастинальные лимфоузлы; одинаково часто у мужчин и женщин (Ж = М), большинство пациентов — молодые взрослые
Смешанно-клеточный	Часто встречаются мононуклеарные клетки и диагностические клетки; фоновый инфильтрат богат Т-клетками, эозинофилами, макрофагами, плазматическими клетками; клетки Рид–Штернберга CD15+, CD30+; 70% EBV+	В более 50% случаев тяжесть заболевания соответствует стадии III или IV; М > Ж; 2 пика частоты: у молодых взрослых и лиц старше 55 лет
Богатый лимфоцитами	Часто встречаются мононуклеарные клетки и диагностические клетки; фоновый инфильтрат богат Т-клетками; клетки Рид–Штернберга CD15+, CD30+; 40% EBV+	Редкий; М > Ж; чаще наблюдается у пожилых
Бедный лимфоцитами	Часто встречаются диагностические клетки и другие варианты клеток Рид–Штернберга; малое количество фоновых реактивных клеток; клетки Рид–Штернберга CD15+, CD30+; большинство EBV+	Редкий; чаще наблюдается у пожилых мужчин, ВИЧ-инфицированных и в развивающихся странах; часто диагностируют уже на запущенной стадии заболевания
С преобладанием лимфоцитов	Часто встречаются лимфогистиоцитарные клетки («кукурузные» клетки) среди фоновых фолликулярных дендритных клеток и реактивных В-клеток; CD20+, CD15–, CD30–; EBV–	Редкий; наблюдается у молодых мужчин; лимфаденопатия шейных или подмышечных лимфоузлов, медиастинальные лимфоузлы и костный мозг вовлекаются редко

EBV — вирус Эпштейна–Барр; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

лимфом. Диагноз «лимфома Ходжкина» зависит от идентификации клеток Рид–Штернберга среди воспалительного фонового инфильтрата из клеток, не относящихся к неопластическим. Клетки Рид–Штернберга при лимфоме Ходжкина имеют также характерный иммуногистохимический профиль.

Основываясь на этих данных, рассмотрим типы лимфомы Ходжкина, выделяя характерные морфологические и иммунофенотипические признаки каждого типа (табл. 13.8). Клинические признаки, общие для всех типов, представлены далее.

Нодулярно-склеротическая лимфома Ходжкина. Это наиболее частый тип (65–70%), который характеризуется присутствием лакунарных клеток и отложений коллагена в виде тяжей, разделяющих пораженные лимфоузлы на отдельные узелки (рис. 13.25). Фиброз может быть ограниченным или обширным. Клетки Рид–Штернберга могут быть единичными, но хорошо видны на фоне инфильтрации Т-клетками, эозинофилами, плазматическими клетками и макрофагами. При классической лимфоме Ходжкина клетки Рид–Штернберга имеют характерный иммунофенотип, в них присутствуют PAX5 (фактор транскрипции В-клеток), CD15 и CD30, а другие В-клеточные маркеры, Т-клеточные маркеры и CD45 (общий лейкоцитарный антиген) отсутствуют. Вовлечение в процесс селезенки, печени, костного мозга и других органов и тканей может проявляться в виде образования отдельных опухолевых узелков, напоминающих узелки в лимфоузлах. Этот тип редко ассоциируется с инфицированием EBV.

Нодулярно-склеротическая лимфома Ходжкина наблюдается с равной частотой среди мужчин и женщин, имеет склонность поражать нижние шейные, надключичные и медиастинальные лимфоузлы у подростков и молодых взрослых. Прогноз заболевания отличный.

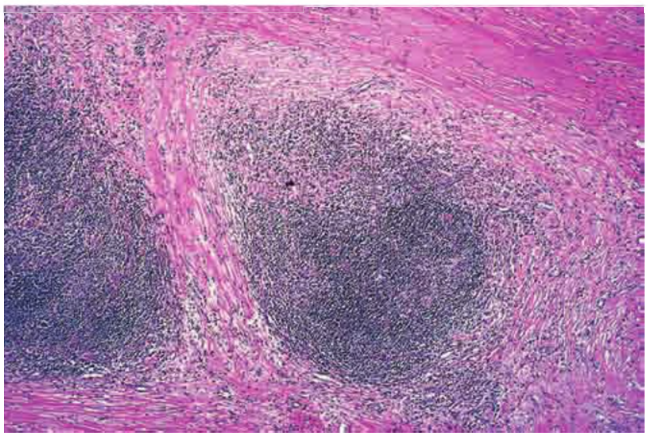


РИС. 13.25 Лимфома Ходжкина, нодулярно-склеротический тип. При малом увеличении хорошо видны очерченные границы розового бесклеточного коллагена, разделяющего опухоль на два узелка [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Смешанно-клеточная лимфома Ходжкина. Этот тип лимфом Ходжкина встречается в 20–25% случаев. Пораженные лимфоузлы диффузно заполнены гетерогенным инфильтратом, состоящим из Т-клеток, эозинофилов, плазматических клеток и макрофагов, смешанных с клетками Рид–Штернберга (рис. 13.26). Диагностических клеток и мононуклеарных клеток обычно много. Клетки Рид–Штернберга инфицированы EBV в ≈ 70% случаев. Иммунофенотип идентичен таковому при нодулярно-склеротической лимфоме Ходжкина.

Смешанно-клеточная лимфома Ходжкина чаще наблюдается у мужчин. По сравнению с двумя другими

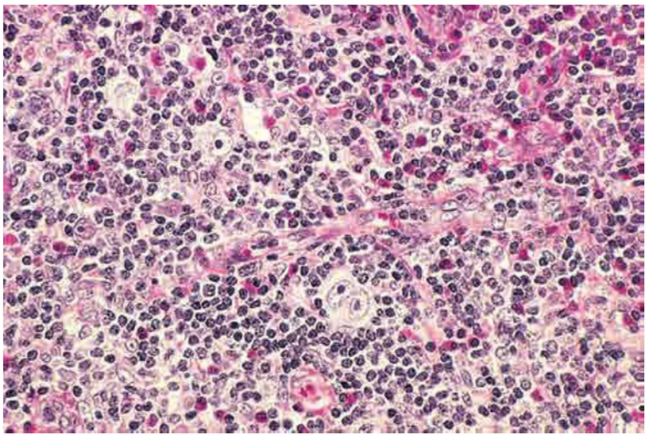


РИС. 13.26 Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный тип. Диагностическая клетка с двумя ядрами окружена реактивными клетками, в т.ч. эозинофилами с ярко-красной цитоплазмой, лимфоцитами и гистиоцитами [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

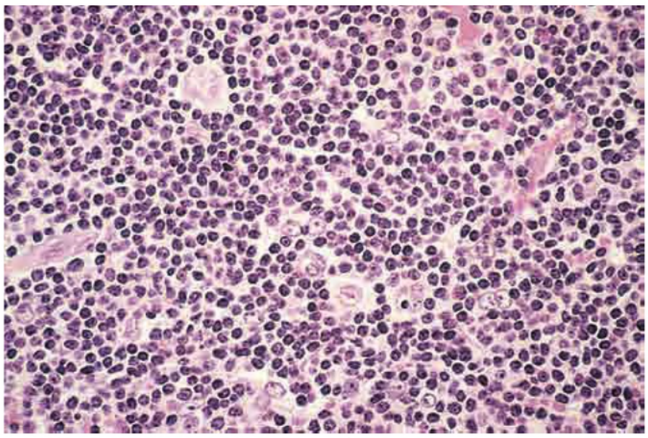


РИС. 13.27 Лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов. Многочисленные, зрелые по внешнему виду лимфоциты окружают рассеянные крупные бледно окрашенные лимфогистиоцитарные клетки («кукурузные» клетки) [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

типами лимфомы Ходжкина — с преобладанием лимфоцитов и нодулярно-склеротической — смешанно-клеточная лимфома Ходжкина чаще ассоциируется с преклонным возрастом, системными симптомами (например, ночным потоотделением и снижением массы тела) и запущенной стадией заболевания. Тем не менее в целом прогноз благоприятный.

Богатая лимфоцитами лимфома Ходжкина. Это редкий тип лимфомы Ходжкина, при которой большую часть фонового инфильтрата составляют реактивные лимфоциты. Лимфатические узлы чаще инфильтрированы диффузно, однако иногда неясно просматривается узелковая структура из-за присутствия остаточных В-клеточных фолликулов. Такая лимфома Ходжкина отличается от лимфомы Ходжкина с преобладанием лимфоцитов присутствием мононуклеарных клеток и диагностических клеток с классическим иммунофенотипическим профилем. Около 40% случаев ассоциируются с инфицированием EBV. Прогноз заболевания от хорошего до отличного.

Бедная лимфоцитами лимфома Ходжкина. Это наиболее редкий тип (< 5%), характеризующийся небольшим количеством лимфоцитов и относительным обилием клеток Рид–Штернберга (или их плеоморфных вариантов). Иммунофенотип этих клеток идентичен таковому при других классических лимфомах Ходжкина. Для дифференциальной диагностики бедной лимфоцитами лимфомы Ходжкина и других опухолей нужно иммунофенотипирование, т.к. в большинстве случаев опухоль в действительности оказывается крупноклеточной неходжкинской лимфомой. Клетки Рид–Штернберга инфицированы EBV в ≈ 90% случаев.

Бедная лимфоцитами лимфома Ходжкина наблюдается преимущественно в пожилом возрасте, у ВИЧ-инфицированных любого возраста и в развивающихся странах. Нередко болезнь диагностируют на запущенной стадии уже при наличии системных симптомов. Общий прогноз менее благоприятен, чем у других классических лимфом Ходжкина.

Лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов. Этот неклассический тип лимфомы Ходжкина встречается в ≈ 5% случаев. Пораженные лимфоузлы заполнены нодулярным инфильтратом, состоящим из малых лимфоцитов и разного количества макрофагов (рис. 13.27). Классические клетки Рид–Штернберга обычно отыскать трудно. Данная опухоль содержит лимфогистиоцитарные клетки, имеющие многодольчатое ядро, напоминающее воздушную кукурузу. Эозинофилы и плазматические клетки, как правило, немногочисленны или отсутствуют.

В отличие от клеток Рид–Штернберга, обнаруживаемых при классической лимфоме Ходжкина, лимфогистиоцитарные клетки экспрессируют CD20 и BCL6 (типичные маркеры В-клеток герминативного центра) и не экспрессируют CD15 и CD30. Типичная узелковая форма обусловлена присутствием расширенных В-клеточных фолликулов, содержащих лимфогистиоцитарные клетки, многочисленные реактивные В-клетки и фолликулярные дендритные клетки. Гены IgH лимфогистиоцитарных клеток имеют признаки соматической мутации, свойственной только В-клеткам герминативного центра. В 3–5% случаев этот тип лимфомы Ходжкина трансформируется в опухоль, которая напоминает диффузную В-крупноклеточную лимфому. EBV с этим типом лимфомы Ходжкина не ассоциируется.

Большинство пациентов составляют мужчины, обычно моложе 35 лет. Типично наличие лимфаденопатии шейных или подмышечных лимфоузлов. Медиастинальные лимфоузлы и костный мозг вовлекаются редко. Рецидивы лимфомы Ходжкина с преобладанием лимфоцитов более вероятны, чем в случае классической лимфомы Ходжкина, однако прогноз остается отличным.

Молекулярный патогенез. Происхождение неопластических клеток Рид–Штернберга классической лимфомы Ходжкина установлено благодаря исследованиям с использованием молекулярного анализа, проведенным на изолированных одиночных клетках и вариантах клеток Рид–Штернберга. В подавляющем большинстве наблюдений в генах Ig клеток Рид–Штернберга произошли рекомбинация V(D)J и соматическая гипермутация, указывающие на происхождение клеток Рид–Штернберга из В-клеток герминативного центра или постгерминативных В-лимфоцитов

[50]. Несмотря на генетическую связь с В-клетками, клетки Рид–Штернберга классической лимфомы Ходжкина не экспрессируют большинство специфичных для В-клеток генов, включая гены Ig. Причина такого обширного репрограммирования экспрессии генов до сих пор остается невыясненной [51].

Активация фактора транскрипции NF-κB — обычный процесс при классической лимфоме Ходжкина. NF-κB активируется либо в результате EBV-инфекции, либо другими механизмами и включает гены, способствующие выживаемости и пролиферации лимфоцитов. EBV-положительная опухоль экспрессирует кодируемый геномом EBV латентный мембранный белок 1 (LMP-1), передающий сигналы, которые повышают экспрессию NF-κB. Активация NF-κB происходит также в EBV-отрицательных опухолях, в некоторых случаях как результат приобретенных мутаций IκB, отрицательного регулятора NF-κB [52]. Существует гипотеза: активация NF-κB под влиянием EBV или других механизмов спасает В-клетки герминативного центра, неспособные экспрессировать Ig вследствие апоптоза, и наступает стадия других, еще неизвестных мутаций, способствующих образованию клеток Рид–Штернберга. Об особенностях морфологии этих клеток известно мало, однако интригующим является тот факт, что EBV-инфицированные В-клетки, напоминающие клетки Рид–Штернберга, обнаружены в лимфоузлах больных инфекционным мононуклеозом. Это веское доказательство того, что кодируемые EBV белки играют определенную роль в превращении В-лимфоцитов в клетки Рид–Штернберга.

Значительное накопление реактивных клеток в пораженных тканях при классической лимфоме Ходжкина происходит в ответ на секрецию клетками Рид–Штернберга цитокинов (IL-5, IL-10, IL-13 и TGF-β) и хемокинов (TARC, MDC, IP-10 и CCL28) [53]. Мигрировав в опухоль, реактивные клетки продуцируют факторы, поддерживающие рост и выживаемость опухолевых клеток, и приводят к дальнейшим изменениям ответа реактивных клеток. Например, эозинофилы и Т-клетки экспрессируют лиганды, активирующие рецепторы CD30 и CD40 на клетках Рид–Штернберга, генерирующие сигналы, которые повышают экспрессию NF-κB. Другие примеры взаимодействия клеток Рид–Штернберга с окружающими реактивными клетками представлены на рис. 13.28.

Клетки Рид–Штернберга относятся к анеуплоидным и имеют разнообразные клональные хромосомные аберрации. Количество копий протоонкогена *c-REL* на хромосоме 2p особенно велико и может способствовать повышению активности NF-κB [54].

Клинические признаки. Почти всегда лимфома Ходжкина проявляется безболезненной лимфаденопатией. Нодулярно-склеротическую лимфому Ходжкина или лимфому Ходжкина с преобладанием лимфоцитов чаще диагностируют у больных на I–II стадиях заболевания, обычно без системных проявлений. Пациенты с диссеминированным заболеванием (ста-

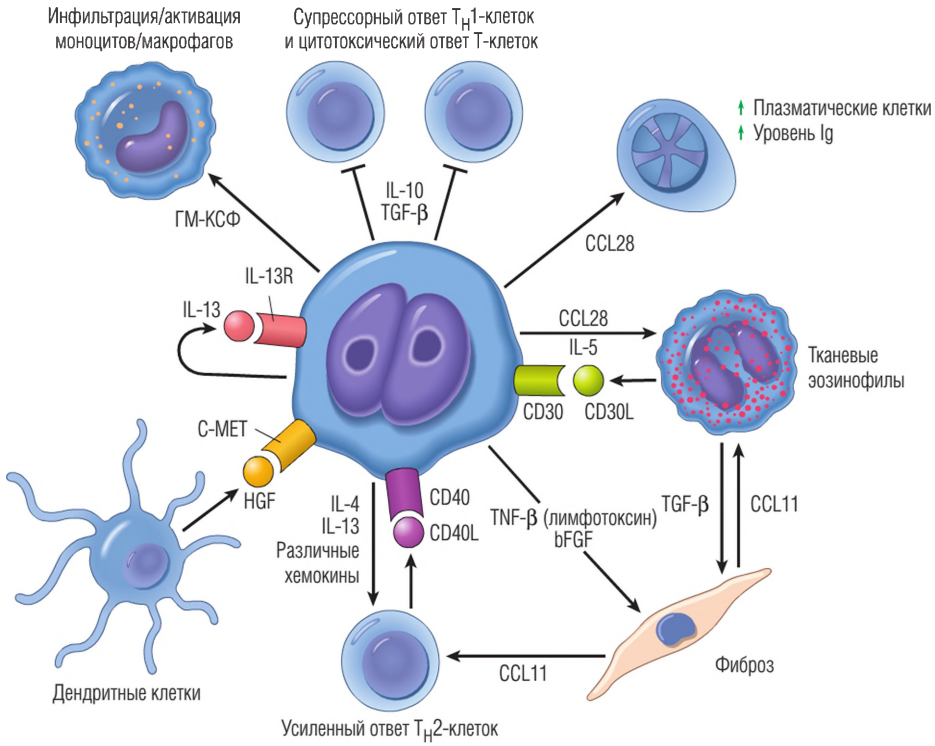


РИС. 13.28 Сигналы, опосредующие взаимодействие между клетками Рид–Штернберга и нормальными клетками классической лимфомы Ходжкина (гипотеза). bFGF — основной фактор роста фибробластов; CD30L — лиганд CD30; CD40L — лиганд CD40; HGF — фактор роста гепатоцитов (связывается с рецептором c-MET); Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухолей; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

дии III–IV), а также со смешанно-клеточной лимфомой Ходжкина или бедной лимфоцитами лимфомой Ходжкина часто имеют такие конституциональные симптомы, как лихорадка, ночное потоотделение, снижение массы тела. В большинстве случаев присутствует кожная анергия, развивающаяся в результате подавления клеточного иммунитета. Некоторые факторы, высвобождаемые клетками Рид–Штернберга (*см.* рис. 13.28), супрессируют иммунный ответ T_H1-клеток и могут способствовать нарушениям иммунорегуляции.

Распространение процесса при лимфоме Ходжкина довольно стереотипно: сначала поражаются лимфоузлы, затем селезенка, печень и, наконец, в процесс вовлекаются костный мозг и другие ткани. Вследствие такой последовательности для пациентов на ранней стадии заболевания может оказаться эффективной лучевая терапия. Таким образом, стадия лимфомы Ходжкина (табл. 13.9) определяет не только прогноз, но и тактику лечения. Чтобы установить стадию болезни, проводят физикальное обследование, рентгенографию брюшной полости, таза и грудной клетки и биопсию костного мозга. После этого назначают преимущественно системное лечение.

При использовании современных протоколов терапии прогностически наиболее важно определить стадию опухоли, а не ее гистологический тип. Частота излечения пациентов на стадиях I и IIA приближается к 90%. Даже при запущенном заболевании (стадии IVA и IVB) частота 5-летней полной ремиссии составляет 60–70%.

Прогресс в лечении лимфомы Ходжкина привел к появлению ряда новых проблем. Длительное выживание больного после химио- и радиотерапии сопряжено с повышенным риском развития вторичных опухолей, среди которых доминируют миелодиспластические синдромы, ОМЛ и рак легкого. Вторичными опухолями также могут быть неходжкинские лимфомы, рак молочной железы, рак желудка, саркома и меланома. Наибольший риск развития солидных опухолей связан с радиотерапией, которая может привести к фиброзу легких и ускоренному развитию атеросклероза. Риск рака молочной железы особенно высок у женщин, грудную клетку которых облучали в юном возрасте. Алкилирующие химиотерапевтические агенты ответственны за повышенный риск развития ОМЛ и миелодиспластических синдромов. К счастью, новые комбинации химиопрепаратов и более разумное применение облучения значительно снизили количество осложнений, оставаясь столь же эффективными.

ТАБЛИЦА 13.9 Клинические стадии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом (классификация Ann Arbor)

Стадия*	Распространение заболевания
I	Поражение лимфоузлов одной анатомической области (I) или одного нелимфоидного органа или участка (IE)
II	Поражение лимфоузлов 2 или более анатомических областей на одной и той же стороне от диафрагмы (II) или локализованное вовлечение нелимфоидного органа или участка (IIE)
III	Поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы без вовлечения нелимфоидного органа или участка (III) или с локализованным вовлечением нелимфоидного органа или участка (IIIE)
IV	Диффузное вовлечение 1 или нескольких нелимфоидных органов или участков с поражением либо без поражения лимфоидных органов

* Все стадии дополнительно подразделяют по отсутствию (A) или наличию (B) следующих симптомов: необъяснимой лихорадки, сильного ночного потоотделения и/или необъяснимой потери массы тела > 10% нормы.

[Carbone PT et al.: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. Cancer Res 31:1707, 1971.]

МИЕЛОИДНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Общим признаком этой гетерогенной группы неоплазий служит их происхождение из кроветворных клеток-предшественников. Эти опухоли в первую очередь поражают костный мозг и в меньшей степени — вторичные гемопоэтические органы (селезенку, печень и лимфоузлы). Симптомы обычно обусловлены изменениями гемопоэза. Существуют три категории миелоидных неоплазий:

- *острая миелоидная лейкемия*, когда накопление незрелых миелоидных клеток (бластов) в костном мозге подавляет нормальный гемопоэз;
- *миелодиспластические синдромы*, когда неэффективный гемопоэз приводит к цитопении;
- *миелопролиферативные заболевания*, при которых обычно повышена продукция клеток крови одного или нескольких типов.

Патогенез миелоидных неоплазий лучше всего рассматривать в контексте нормального гемопоэза (*см.* рис. 13.1), где существует иерархия КСК, коммитированных клеток-предшественников и более дифференцированных элементов. Нормальный гемопоэз регулируется гомеостатическими механизмами обратной связи с участием цитокинов и факторов роста, модулирующих образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в костном мозге. При развитии в костном мозге миелоидных неоплазий, «ускользающих» от нормального гомеостатического контроля и подавляющих функцию оставшихся нормальных стволовых клеток, эти механизмы нарушаются. На специфические проявления миелоидных неоплазий оказывают влияние:

- *положение трансформированной клетки на иерархической лестнице клеток-предшественников* (в диапазоне плюрипотентная КСК — более коммитированная клетка-предшественник);
- *действие процессов трансформации на дифференцировку*, которая может быть ингибирована, направлена по иному пути или нарушена в результате особых онкогенных мутаций.

Все миелоидные неоплазии происходят из трансформированных гемопоэтических клеток-предшест-

венников, поэтому иногда опухоли трудно различить. Как и другие злокачественные опухоли, миелоидные неоплазии со временем становятся более агрессивными. Например, миелодиспластические синдромы и миелопролиферативные заболевания часто трансформируются в ОМЛ. При хронической миелоидной лейкемии наблюдается также трансформация в острую лимфобластную лейкемию, что свидетельствует о ее происхождении из трансформированной плюрипотентной КСК.

Острая миелоидная лейкемия

Острая миелоидная лейкемия — это опухоль, образующаяся из гемопоэтической клетки-предшественника в результате приобретенных онкогенных мутаций, нарушающих дифференцировку, что приводит к накоплению в костном мозге незрелых миелобластов. Остановка развития клеток миелоидной линии приводит к недостаточности костного мозга, связанной с анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. ОМЛ может возникнуть в любом возрасте, частота ее увеличивается с возрастом, достигая пика после 60 лет. В США ежегодно регистрируют 13 тыс. новых случаев ОМЛ.

Классификация. ОМЛ отличается крайней гетерогенностью, что отражает сложность дифференцировки миелоидных клеток. Новая классификация, предложенная ВОЗ, подразделяет ОМЛ на 4 вида (табл. 13.10) [11]. Первый из них включает формы ОМЛ, представляющие существенное значение, т.к. они коррелируют с прогнозом и определяют характер терапии. Далее следуют виды ОМЛ, возникающие после миелодиспластических синдромов (МДС) или имеющие МДС-подобные признаки, и ОМЛ, обусловленные терапией. ОМЛ этих двух видов имеют отличительные генетические признаки и плохо поддаются лечению. Четвертый вид включает ОМЛ с другими признаками.

ОМЛ классифицируют также по Франко-американо-британской классификации, в которой ОМЛ разделены на типы по степени дифференцировки и линиям лейкобластов. Применение этой классификации ограниченно, но ее еще используют на практике. В табл. 13.10 сопоставлены (насколько это возможно) классификация ВОЗ и Франко-американо-британской классификация. Учитывая возрастающую роль цитогенетических и молекулярных признаков в выборе терапии, необходимо продолжать дальнейшие разработки классификации ОМЛ.

Морфология. Диагноз «острая миелоидная лейкемия» основан на наличии в костном мозге по меньшей мере 20% миелобластов. Различают несколько типов этих клеток. Опухоли могут содержать разные бласты или бласты со смешанными (гибридными) свойствами.

Миелобласты имеют тонкий ядерный хроматин, от 2 до 4 ядрышек и большее количество цитоплазмы по сравнению с лимфобластами (рис. 13.29А). Цитоплазма часто содержит мелкие пероксидазоположительные азурофильные гранулы.

Во многих наблюдениях присутствуют *тельца Ауэра* (палочковидные включения) и отдельные, похожие на иглу азурофильные гранулы; они особенно многочисленны при ОМЛ с t(15;17) (*острой промиелоцитарной лейкемии*) (рис. 13.30А).

Монобласты (*см.* рис. 13.30Б) имеют складчатое или дольчатое ядро, дают неспецифическую положительную реакцию на эстеразу и не содержат тельца Ауэра. В некоторых случаях обнаруживается мегакариоцитарная дифференцировка бластов, часто сопровождающаяся фиброзом костного мозга, вызванным высвобождением фиброгенных цитокинов. В редких случаях бласты при ОМЛ несут признаки эритроидной дифференцировки.

Количество лейкозных клеток в крови сильно варьирует: от < 10 тыс. клеток/мм^3 (≈ 50% пациентов) до > 100 тыс. клеток/мм^3. Иногда бласты в крови полностью отсутствуют (*алейкемическая лейкемия*). По этой причине исследование костного мозга имеет большее значение и позволяет исключить острую лейкемию у пациентов с панцитопенией.

Иммунофенотип. Поскольку морфологически различить миелобласты и лимфобласты может быть трудно, диагноз «острая миелоидная лейкемия» подтверждают путем окрашивания на специфические миелоидные антигены (*см.* рис. 13.29Б, В).

Цитогенетика. Цитогенетический анализ играет основную роль в классификации ОМЛ. Кариотипические аберрации определяют в 50–70% случаев с помощью стандартных методов и в ≈ 90% случаев при использовании метода бэндинга с высоким разрешением. Отдельные хромосомные аномалии коррелируют с некоторыми клиническими признаками. ОМЛ, возникшая *de novo* у молодых взрослых, обычно ассоциируется со сбалансированными хромосомными перестройками, особенно t(8;21), inv(16) и t(15;17). В отличие от этого при ОМЛ, возникающей после МДС либо воздействия ДНК-повреждающих агентов во время химиотерапии или радиотерапии, часто наблюдают моносомию или делеции, захватывающие 5-ю и 7-ю хромосомы, а хромосомные транслокации обычно отсутствуют. Исключение составляет ОМЛ, возникшая после лечения ингибиторами топоизомеразы II. Эта ОМЛ имеет сильную связь с транслокациями, включающими ген *MLL* на хромосоме 11q23. ОМЛ в пожилом возрасте с большей вероятностью ассоциируется с «плохими» аберрациями — делециями хромосом 5q и 7q.

Молекулярный патогенез. Многие повторные генетические аберрации, возникающие при ОМЛ, повреждают гены, кодирующие факторы транскрипции, необходимые для нормальной миелоидной дифференцировки. Так, две наиболее частые хромосомные перестройки, t(8;21) и inv(16), повреждают гены *CBF-1*α и *CBF-1*β соответственно. Эти два гена кодируют полипептиды, которые связываются между собой, образуя фактор транскрипции CBF-1α/CBF-1β, необходимый для нормального гемопоэза [55]. Перестройки t(8;21) и inv(16) приводят к образованию гибридных генов, кодирующих белки, препятствующие функционированию CBF-1α/CBF-1β и блокирующие созревание миелоидных клеток. Однако следует отметить, что мыши с отсутствием гена *CBF-1*α или *CBF-1*β и мыши с «включенным» геном, экспрессирующим гибридный

ТАБЛИЦА 13.10 Виды острой миелоидной лейкемии

Виды по классификации Всемирной организации здравоохранения	Прогноз	Тип по Франко-американо-британской классификации	Морфология и комментарии
ОМЛ с генетическими аберрациями			
t(18;21)(q22;q22); гибридный ген *CBF-α-ETO*	Благоприятный	M2	Полное миелоцитарное созревание; легко обнаруживаются тельца Ауэра; аномальные цитоплазматические гранулы
inv(16)(p13;q22); гибридный ген *CBF-β-MYH11*	Благоприятный	M4eo	Миелоцитарная и моноцитарная дифференцировка; аномальные эозинофильные клетки-предшественники с аномальными базофильными гранулами
t(15;17)(q22;11–12); гибридный ген *PML-RAR-α*	Промежуточный	M3, M3v	Многочисленные тельца Ауэра, часто в пучках среди отдельных програнулоцитов; первичные гранулы обычно очень заметны (тип M3), но плохо видны в микрогранулярном варианте (M3v); высокая частота ДВС
t(11q23;v); различные гибридные гены с геном *MLL*	Плохой	M4, M5	Обычно некоторая степень моноцитарной дифференцировки
С нормальной цитогенетикой и мутантным *NPM*	Благоприятный	Различный	Определяется с помощью иммуногистохимической реакции на нуклеофозмин
ОМЛ с МДС-подобными признаками			
С предшествующим МДС	Плохой	Различный	Диагноз основан на анамнезе
С мультилинейной дисплазией	Плохой	Различный	Созревающие клетки с признаками дисплазии, типичными для МДС
С МДС-подобными цитогенетическими аберрациями	Плохой	Различный	Ассоциируется с аберрациями 5q, 7q, 20q
ОМЛ, обусловленная терапией	Очень плохой	Различный	После алкилирующей или радиотерапии следует 2–8-летний латентный период, затем возникают МДС-подобные цитогенетические аберрации (например, 5q, 7q); после лечения ингибиторами топоизомеразы II (например, этопозидом) следует 1–3-летний латентный период, затем возникают транслокации с вовлечением *MLL* (11q23)
ОМЛ с другими признаками			
С минимальной дифференцировкой	Промежуточный	M0	Тест на миелопероксидазу отрицательный; с помощью проточной цитометрии на бластах определяются миелоидные антигены
Без созревания клеток	Промежуточный	M1	> 3% бластов положительны на пероксидазу
С миелоцитарным созреванием	Промежуточный	M2	Полное миелоцитарное созревание
С миеломоноцитарным созреванием	Промежуточный	M4	Миелоцитарная и моноцитарная дифференцировка
С моноцитарным созреванием	Промежуточный	M5a, M5b	При M5a в костном мозге и крови преобладают положительные на неспецифическую эстеразу монобласты и промоноциты; при M5b в крови преобладают зрелые моноциты
С эритроидным созреванием	Промежуточный	M6a, M6b	Эритроидный/миелоидный тип (M6a) определяется, если присутствует > 50% диспластически созревающих эритроидных клеток-предшественников и > 20% миелобластов; чисто эритроидный тип (M6b) определяется, если присутствует > 80% эритроидных клеток-предшественников без миелобластов
С мегакариоцитарным созреванием	Промежуточный	M7	Преобладают бласты мегакариоцитарной линии; определяются с помощью антител к специфическим мегакариоцитарным маркерам (гликопротеину IIb/IIIa или фактору Виллебранда); наиболее частая ОМЛ у пациентов с синдромом Дауна

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острая миелоидная лейкемия.

белок CBF-1α или CBF-1β, погибают от недостаточности гемопоэза, а не от лейкемии. Таким образом, генетические повреждения, просто блокирующие созревание миелоидных клеток-предшественников, сами по себе недостаточны для развития лейкемии.

Накапливается все больше данных о том, что мутантные тирозинкиназы могут взаимодействовать с аберрантными факторами транскрипции и вызывать ОМЛ. Одним из примеров может служить ОМЛ с t(15;17). Здесь транслокация t(15;17) создает другой гибрид-

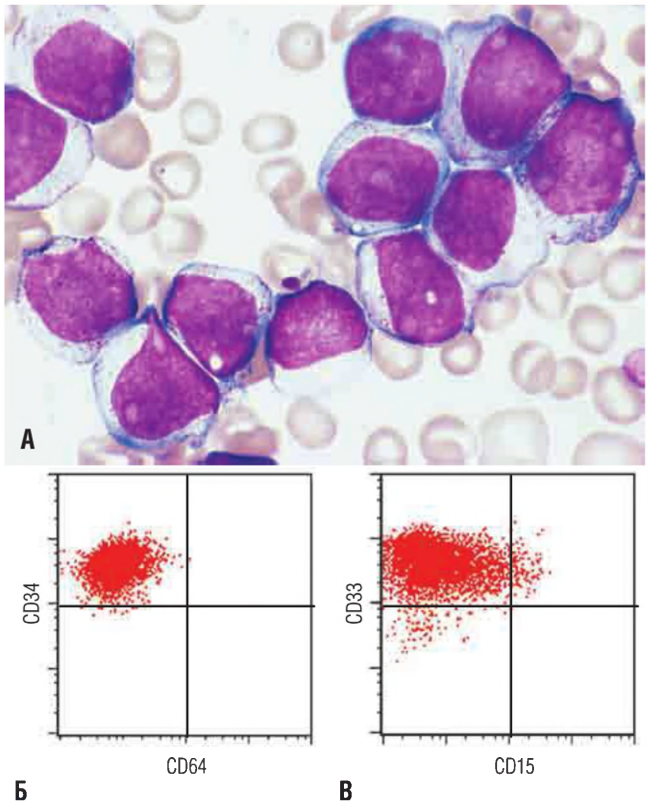


РИС. 13.29 **(А)** Острая миелоидная лейкемия без созревания клеток (тип M1 по Франко-американо-британской классификации). Миелобласты имеют тонкий ядерный хроматин, хорошо заметные ядрышки и мелкие азурофильные гранулы в цитоплазме. **(Б)** Методом проточной цитометрии установлено, что миелобласты (изображены красными точками) экспрессируют CD34 (маркер мультипотентных стволовых клеток), но не экспрессируют CD64 (маркер зрелых миелоидных клеток). **(В)** Миелобласты экспрессируют CD33 (маркер незрелых миелоидных клеток), а субпопуляция экспрессирует CD15 (маркер более зрелых миелоидных клеток). Таким образом, эти бласты представляют собой миелоидные клетки с ограниченной степенью созревания [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А; Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, OR — Б, В].

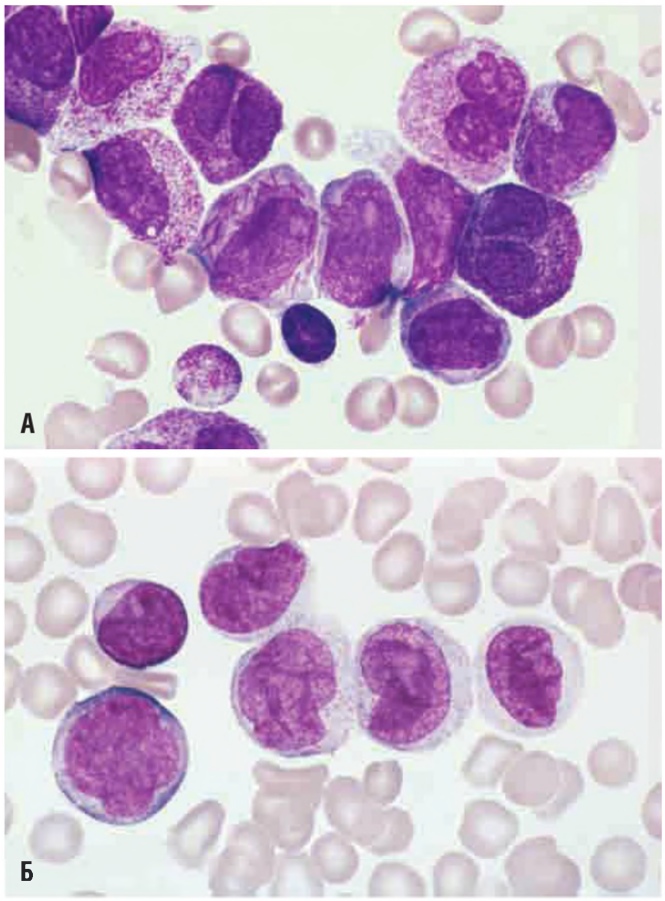


РИС. 13.30 Виды острой миелоидной лейкемии. **(А)** Острая промиелоцитарная лейкемия с t(15;17) (тип M3 по Франко-американо-британской классификации). В аспирате костного мозга обнаружены неопластические промиелоциты с многочисленными крупными аномальными азурофильными гранулами. Другими характерными признаками являются присутствие клеток с двудольчатыми ядрами и клеток, содержащих многочисленные палочковидные включения (тельца Ауэра). **(Б)** Острая миелоидная лейкемия с моноцитарной дифференцировкой (тип M5b по Франко-американо-британской классификации). В мазке периферической крови видны монобласт и 5 промоноцитов со складчатой ядерной мембраной [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

ный ген *PML-RAR*-α, кодирующий белок RAR-α (рецептор ретиноевой кислоты α), соединенный с белком PML (именуемого по названию опухоли — промиелоцитарная лейкемия). В присутствии физиологического количества ретиноевой кислоты нормальный RAR-α взаимодействует с другими факторами транскрипции, активируя гены, необходимые для дифференцировки гранулоцитов. Однако вместо этого гибридный белок PML-RAR-α взаимодействует с репрессорами транскрипции, что приводит к ингибиции созревания гранулоцитов [56]. При ОМЛ с транслокацией t(15;17) часто происходят активирующие мутации *FLT3* (рецептора тирозинкиназы, передающего сигналы, которые повышают пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток). Комбинация белка PML-RAR-α и активированного FLT3 — мощный индуктор ОМЛ у мышей [57], хотя ни один из генов в отдельности не обладает таким свойством. Идентичные мутации гена *FLT3* найдены и при других формах ОМЛ, особенно ассоциированных с мутациями гена *NPM* (нуклеофозмина) [58]. Активирующие мутации другого рецептора тирозинкиназы, c-KIT, обнаружены в ≈ 25% случаев ОМЛ, ассоциированной с inv(16) или t(8;21) [59]. Таким образом, аберрантная активация тирозинкиназ является частым (а возможно, и универсальным) признаком ОМЛ.

Транслокация t(15;17) служит не только патогенным признаком, но также помогает выбрать необходимый метод лечения, т.к. опухоли с этой транслокацией реагируют на фармакологические дозы полностью-*транс*-ретиноевой кислоты (ATRA). ATRA связывается с гибридным белком PML-RAR-α и противодействует его ингибирующему влиянию на транскрипцию генов-мишеней. Примечательно, что активация транскрипции преодолевает блокаду дифференцировки, и в течение 1–2 сут неопластические промиелоциты начинают дифференцироваться в нейтрофилы, которые

быстро гибнут. Реакция на ATRA показывает, что основной эффект PML-RAR-α заключается в блокаде дифференцировки, и это пример одного из наиболее удачных методов таргетной терапии при злокачественных опухолях у человека.

Клинические признаки. Большинство пациентов обращается за помощью в течение нескольких недель или месяцев после появления симптомов, обусловленных анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией. Наиболее типичными симптомами являются повышенная утомляемость, лихорадка и спонтанные кровотечения из слизистых оболочек и кожи. Напомним, что эти симптомы очень сходны с наблюдаемыми при ОЛЛ.

Тромбоцитопения приводит к появлению геморрагических заболеваний, нередко распространенных. Обычно наблюдаются *петехии* (точечные кровоизлияния в кожу) и *экхимозы* (слившиеся петехии), геморрагии в серозные оболочки, выстилающие полости тела и внутренние органы и кровоизлияния в слизистые оболочки десен и мочевого тракта. Прокоагулянты и фибринолитические факторы, высвобождаемые лейкозными клетками, особенно при ОМЛ с t(15;17), усиливают риск кровоточивости. Часто возникают инфекции, особенно полости рта, кожи, легких, почек, мочевого пузыря и толстой кишки, нередко появляются оппортунистические инфекции, вызываемые грибами, *Pseudomonas* spp. и микроорганизмами-комменсалами. Признаки и симптомы, указывающие на вовлечение в процесс других, не костномозговых тканей, обычно менее выражены при ОМЛ по сравнению с ОЛЛ, однако опухоли с моноцитарной дифференцировкой часто инфильтрируют кожу (*гематодерматоз*) и десны. Вероятно, это отражает нормальную тенденцию моноцитов к экстравазации в ткани. Центральная нервная система при ОМЛ поражается реже, чем при ОЛЛ. Иногда ОМЛ локализуется в мягких тканях, тогда ее называют по-разному: *миелобластома*, *гранулоцитарная саркома* или *хлорома*. Без системной терапии такие опухоли со временем неизбежно трансформируются в выраженную ОМЛ.

Прогноз. ОМЛ — трудно излечимое заболевание. В результате химиотерапии полная ремиссия наблюдается у ≈ 60% пациентов, однако только у 15–30% отсутствие симптомов сохраняется в течение 5 лет. ОМЛ с t(8;21) или inv(16) имеет относительно хороший прогноз при обычной химиотерапии, особенно в отсутствие мутаций *c-KIT* [59]. И наоборот, прогноз неблагоприятен для ОМЛ, возникающей после МДС или генотоксической терапии, и для заболевания, манифестировавшего в пожилом возрасте, возможно, вследствие того, что в этих условиях болезнь развивается на фоне повреждений или потери КСК. Такие формы ОМЛ, а также рецидивирующую ОМЛ всех типов лечат с помощью трансплантации костного мозга, когда это возможно.

Можно надеяться, что новые методы, разработанные на основе более полного выяснения молекулярного патогенеза, изменят ситуацию к лучшему. Наиболее ярким примером является ОМЛ с t(15;17), которую лечат терапевтическими дозами ATRA в сочетании с обычной химиотерапией, а в последнее время — солями мышьяка, вызывающими деградацию PML-RAR-α. Разрабатываются новые терапевтические методы, направленные на другие молекулярные мишени при ОМЛ, в частности на активированные рецепторы тирозинкиназы FLT3 и c-KIT.

Миелодиспластические синдромы

Миелодиспластическими синдромами называют группу клональных нарушений стволовых клеток, характеризующихся дефектами, ассоциированными с неэффективным гемопоэзом и высоким риском трансформации в ОМЛ. При МДС костный мозг частично или полностью замещается клональными потомками неопластической стволовой клетки, которые сохраняют способность к дифференцировке, однако дифференцировка неэффективна или происходит беспорядочно. Эти аномальные клетки остаются в костном мозге, и у пациента в периферической крови определяется цитопения.

МДС могут быть *первичными* (идиопатическими) или *вторичными*, которые развиваются после химио- или радиотерапии (т-МДС). т-МДС обычно возникают через 2–8 лет после токсического воздействия. В ОМЛ могут перейти все виды МДС, однако наиболее часто и быстро такая трансформация происходит с т-МДС. Хотя в костном мозге и периферической крови обычно обнаруживаются характерные морфологические изменения, для диагностики необходимы и другие лабораторные данные. Особенно полезен цитогенетический анализ, т.к. часто наблюдаются определенные хромосомные аберрации (*см.* далее).

Молекулярный патогенез. Патогенез МДС изучен недостаточно [60]. При МДС костномозговые клетки-предшественники подвергаются апоптозу в увеличенном объеме, что служит отличительным признаком неэффективного гемопоэза. В связи с этим трудно понять, каким образом при МДС клетки-предшественники получают избирательное преимущество над сохранившимися нормальными клетками-предшественниками в костном мозге. Предполагают, что опухоль возникает после повреждения или истощения стволовых клеток. И первичные, и вторичные МДС ассоциируются с такими хромосомными аномалиями, как моносомии по 5-й и 7-й хромосомам, делеции 5q, 7q и 20q и трисомия по 8-й хромосоме.

Морфология. Ко времени постановки диагноза в костном мозге обычно отмечают гиперклеточность, но иногда костный мозг является нормоклеточным или, реже, гипоклеточным. Характерны нарушения дифференцировки клеток-предшественников эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и мегакариоцитов, в частности миелодиспластический синдром (рис. 13.31). Наиболее типичные нарушения клеток-предшественников эритроцитов: присутствие кольцевидных сидеробластов, эритробластов с нагруженными железом митохондриями, которые имеют вид перинуклеарных гранул в аспиратах или биоптатах, окрашенных берлинской лазурью; мегалобластное созревание, напоминающее таковое при дефиците витамина B_{12} и фолатов (*см.* главу 14); аномалии ядерного почкования, проявляющиеся в виде деформированных, часто полиплоидных ядер.

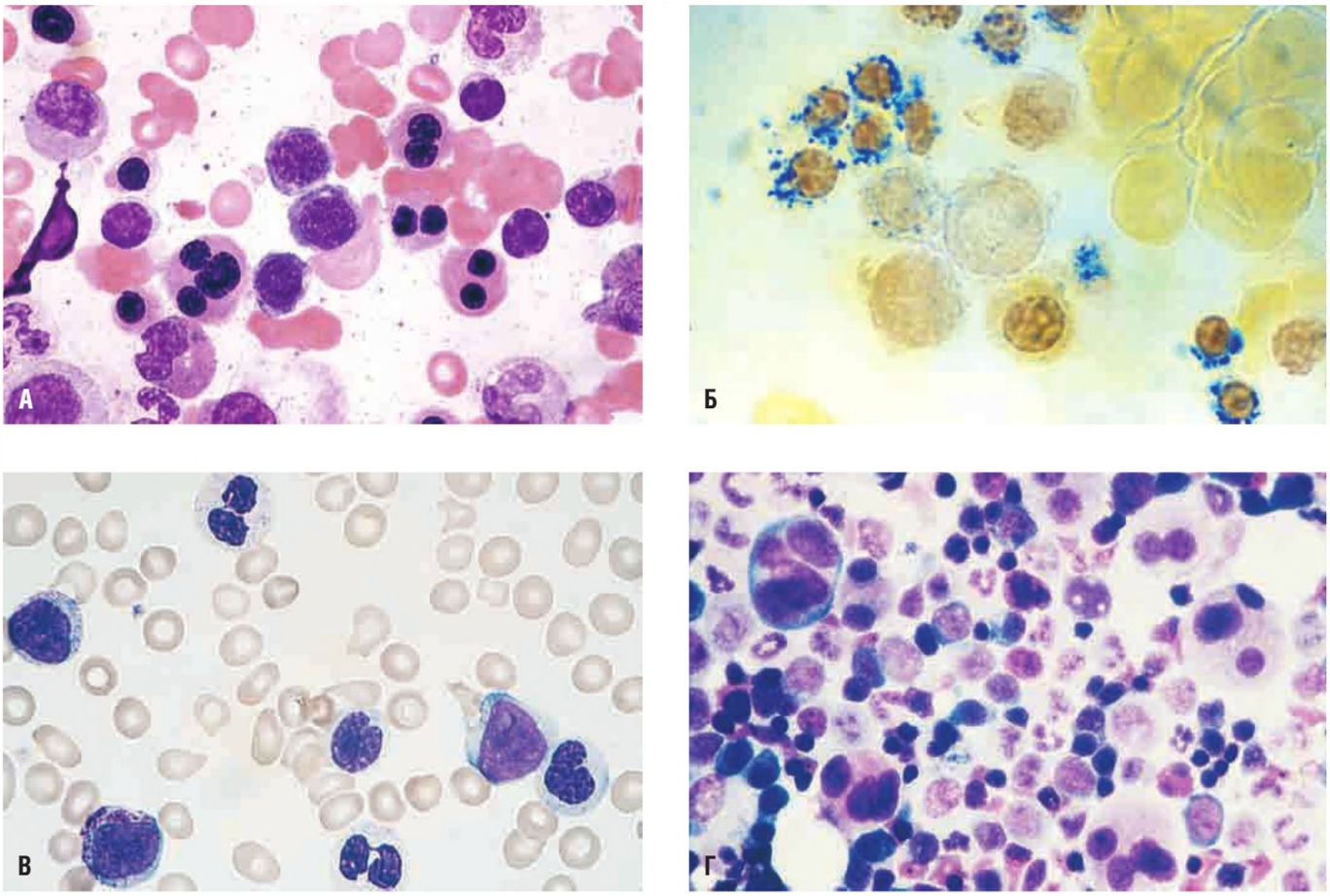


РИС. 13.31 Характерные формы миелодиспластического синдрома. **(А)** Ядросодержащие клетки-предшественники эритроцитов с многодольчатыми или множественными ядрами (аспират костного мозга). **(Б)** Кольцевидные сидеробласты — эритроидные клетки-предшественники с митохондриями, нагруженными железом и имеющими вид синих перинуклеарных гранул (окрашивание берлинской лазурью, аспират костного мозга). **(В)** Псевдоклетки Пельгера–Хюэта (внизу и вверху), представляющие собой нейтрофилы, ядро которых состоит только из 2 сегментов вместо 3–4, как это должно быть в норме (мазок периферической крови). **(Г)** Мегакариоциты с множественными ядрами вместо одиночного многодольчатого ядра в норме (аспират костного мозга).

Нейтрофилы содержат сниженное количество вторичных гранул, токсичные гранулы и/или тельца Деле. Как правило, наблюдаются псевдоклетки Пельгера–Хюэта (нейтрофилы с двумя ядерными сегментами), иногда встречаются нейтрофилы с полным отсутствием сегментации ядра. Характерны также мегакариоциты с одно-дольчатым ядром или множественными отдельными ядрами. Количество миелобластов может быть повышено, однако они составляют < 20% общего количества клеток костного мозга. Кровь часто содержит псевдоклетки Пельгера–Хюэта, гигантские тромбоциты, макроциты и пойкилоциты на фоне относительного или абсолютного моноцитоза. Миелобласты обычно составляют < 10% лейкоцитов крови.

Клиническое течение. Первичные МДС — это заболевание преимущественно лиц пожилого возраста; средний возраст составляет 70 лет. До 50% МДС обнаруживают случайно, при стандартном анализе крови. Проявления МДС: слабость, инфекции и геморрагии, обусловленные панцитопенией.

В классификации ВОЗ [11] первичные МДС разделены на 5 морфологических типов (их детальное описание не входит в нашу задачу). Типы с более высокой пропорцией бластов ассоциируются с выраженной цитопенией, повышенным риском перехода в ОМЛ и плохим прогнозом. Наличие множественных клональных хромосомных аномалий и степень цитопении — независимые факторы риска, предвещающие неблагоприятный исход.

Медиана выживаемости при первичных МДС варьирует от 9 до 29 мес, но некоторые больные из группы с благоприятным прогнозом живут 5 лет и больше. Трансформация в ОМЛ происходит у 10–40% пациентов и обычно сопровождается дополнительными цитогенетическими аномалиями. Пациенты часто умирают от кровотечения в результате тромбоцитопении и инфекции вследствие нейтропении. Прогноз хуже в случае т-МДС: медиана выживаемости составляет всего 4–8 мес. Цитопения при т-МДС обычно более тяжелая, и переход в ОМЛ часто происходит быстро. Выбор методов лечения МДС довольно ограничен. У молодых пациентов трансплантация аллогенного костного мозга дает шанс на восстановление гемопоэза и продолжительную выживаемость. Пожилые больные получают поддерживающую терапию (антибиотики и гемотрансфузии). Лекарственные средства, подобные талидомиду (по-видимому, влияющие на взаимодей-

ствие клеток-предшественников со стромальными клетками костного мозга), и ингибиторы ДНК-метилазы повышают эффективность гемопоэза и количество форменных элементов крови у некоторых пациентов [60].

Миелопролиферативные заболевания

Общий патологический признак миелопролиферативных заболеваний — присутствие мутантных, конститутивно активных тирозинкиназ [61,62]. Гемопоэтические факторы роста действуют на нормальные клетки-предшественники, связываясь с поверхностными рецепторами и активируя тирозинкиназы, включающие механизмы стимуляции роста и выживаемости опухолевых клеток. Мутировавшие тирозинкиназы, обнаруживаемые при миелопролиферативных заболеваниях, избегают влияния нормальных регуляторных механизмов, что приводит к независимой от факторов роста пролиферации и выживаемости костномозговых клеток-предшественников. Поскольку мутации тирозинкиназ, лежащие в основе различных миелопролиферативных заболеваний, не нарушают дифференцировку клеток, наиболее частым последствием оказывается повышение продукции одного или нескольких зрелых элементов крови. Источником большинства миелопролиферативных заболеваний являются мультипотентные миелоидные клетки-предшественники, в остальных случаях источником служат плюрипотентные стволовые клетки, дающие начало и лимфоидным, и миелоидным клеткам.

Миелопролиферативные заболевания имеют общие клинические и морфологические признаки:

- повышенная пролиферативная активность в костном мозге;
- миграция неопластических стволовых клеток во вторичные гемопоэтические органы, где происходит экстрамедуллярный гемопоэз;
- вариабельный переход в фазу истощения, характеризующуюся фиброзом костного мозга и цитопенией в периферической крови;
- вариабельная трансформация в острую лейкемию.

Некоторые миелопролиферативные заболевания ассоциируются с активирующими мутациями специфических тирозинкиназ. Этот факт, а также доступность ингибиторов киназ делают особенно важным молекулярный анализ на присутствие мутаций тирозинкиназ как для диагностики, так и для выбора методов лечения.

Ограничим обсуждение наиболее частыми миелопролиферативными заболеваниями, классификация которых основана на клинических, лабораторных и молекулярных данных. Системный мастоцитоз, особое миелопролиферативное заболевание, ассоциированное с мутациями рецептора тирозинкиназы c-KIT, рассмотрен в главе 25, посвященной болезням кожи. Мутации тирозинкиназ (включая редкие, которые не будем описывать) и их связь с миелопролиферативными заболеваниями приведены в табл. 13.11.

Хроническая миелоидная лейкемия

Хроническая миелоидная лейкемия отличается от других миелопролиферативных заболеваний наличием гибридного гена *BCR-ABL*, состоящего из гена *BCR* на 22-й хромосоме и гена *ABL* на 9-й хромосоме. *BCR-ABL* детерминирует синтез конститутивно активной тирозинкиназы BCR-ABL (рис. 13.32) [63], которая при хронической миелоидной лейкемии обычно имеет

ТАБЛИЦА 13.11 Мутации тирозинкиназ при миелопролиферативных заболеваниях

Заболевание	Мутация	Частота*	Последствия†
Хроническая миелоидная лейкемия	Гибридный ген *BCR-ABL*	100%	Конститутивная активация киназы ABL£
Истинная полицитемия	Точечные мутации *JAK2*	> 95%	Конститутивная активация киназы JAK2
Эссенциальный тромбоцитоз	Точечные мутации *JAK2* Точечные мутации *MPL*	50–60% 5–10%	Конститутивная активация киназы JAK2 Конститутивная активация киназы MPL
Первичный миелофиброз	Точечные мутации *JAK2* Точечные мутации *MPL*	50–60% 5–10%	Конститутивная активация киназы JAK2 Конститутивная активация киназы MPL
Системный мастоцитоз	Точечные мутации c-*KIT*	> 90%	Конститутивная активация рецептора тирозинкиназы c-KIT
Хронический эозинофильный лейкоз§	Гибридный ген *FIP1L1-PDGFR-α* Гибридный ген *PDE4DIP-PDGFR-β*	Частая Редкая	Конститутивная активация киназы PDGFR-α Конститутивная активация киназы PDGFR-β£
Недифференцированная лейкемия¶	Различные гибридные гены *FGFR1*	100%	Конститутивная активация киназы FGFR1**

* Применительно к диагностической категории.
† Во всех случаях присутствует независимая от лиганда стимуляция пролиферации и выживаемости опухолевых клеток.
£ Реагирует на лечение иматинибом.
§ Ассоциируется с эндокардитом Леффлера (*см.* главу 12).
¶ Редкое нарушение плюрипотентных КСК с сопутствующими миелопролиферативными заболеваниями и лимфобластной лейкемией/лимфомой.
** Реагирует на лечение PKC412.

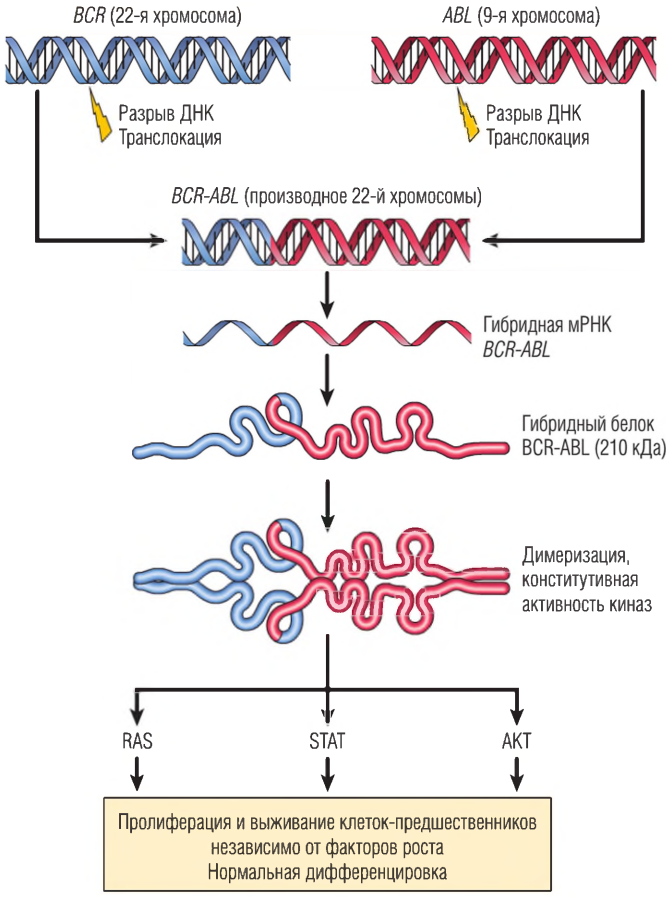


РИС. 13.32 Молекулярный патогенез хронической миелоидной лейкемии. При разрыве ДНК и соединении генов *BCR* и *ABL* создается гибридный ген, кодирующий конститутивно активную тирозинкиназу BCR-ABL. Эта киназа активирует множественные пути, опосредующие пролиферацию и выживаемость клеток-предшественников костного мозга независимо от факторов роста. Поскольку BCR-ABL не препятствует дифференцировке, конечным результатом является увеличение количества зрелых клеток в периферической крови, особенно гранулоцитов и тромбоцитов. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

размер 210 кДа. В ≈ 90% случаев *BCR-ABL* образуется в результате реципрокной транслокации t(9;22). В оставшихся случаях гибридный ген *BCR-ABL* формируется в результате комплексных или скрытых цитогенетических перестроек, поэтому его следует определять другими методами, например с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Источником хронической миелоидной лейкемии служит плюрипотентная КСК.

Молекулярный патогенез. В нормальных условиях тирозинкиназы претерпевают опосредованную лигандом димеризацию и аутофосфорилирование, в результате чего образуются активированные киназы, способные фосфорилировать другие белковые субстраты (*см.* главы 3, 7). Компонент BCR гибридного белка BCR-ABL содержит домен димеризации, который самоассоциируется, активируя компонент ABL тирозинкиназы. Последний, в свою очередь, фосфорилирует белки, индуцирующие пролиферацию и выживание клеток теми же путями, что и гемопоэтические факторы роста, включая пути RAS, JAK, STAT и AKT. По неизвестным причинам BCR-ABL стимулирует пролиферацию преимущественно гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток-предшественников, а также вызывает аномальное высвобождение из костного мозга в кровь незрелых гранулоцитов.

Морфология. В костном мозге обнаруживается заметная гиперклеточность в результате значительного увеличения количества созревающих клеток-предшественников гранулоцитов, в первую очередь эозинофилов и базофилов. Мегакариоцитов также становится больше, обычно среди них присутствуют небольшие диспластические формы. Уровень эритроидных клеток-предшественников в норме или слегка снижен. Характерно присутствие рассеянных макрофагов с обильной складчатой сине-зеленой цитоплазмой (*гистиоцитов цвета морской волны*). Типично повышенное отложение ретикулина, однако явный фиброз костного мозга на ранних стадиях встречается редко. В крови определяется лейкоцитоз, часто превышающий 100 тыс. клеток/мм^3 (рис. 13.33). Определяются преимущественно нейтрофилы, палочковидные формы, метамиелоциты, миелоциты, эозинофилы и базофилы. Бласты обычно составляют < 10% циркулирующих клеток. Количество тромбоцитов повышено, иногда существенно. Селезенка часто сильно увеличена в результате обширного экстрамедуллярного гемопоэза (рис. 13.34), нередко в ней есть зоны инфарктов различной давности. Экстрамедуллярный гемопоэз может вызвать умеренные гепатомегалию и лимфаденопатию.

Клинические признаки. Хроническая миелоидная лейкемия — это заболевание главным образом взрослых, однако также наблюдается у детей и подростков. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет. В США ежегодно регистрируют ≈ 4500 новых случаев заболевания.

Заболевание манифестирует без явных симптомов. Анемия (слабая или умеренная) и повышенный мета-

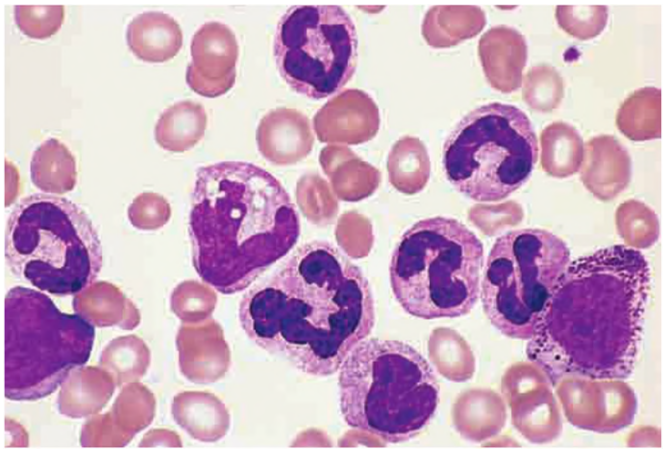


РИС. 13.33 Хроническая миелоидная лейкемия. В мазке периферической крови присутствует много зрелых нейтрофилов, несколько метамиелоцитов и миелоцит [предоставлено Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

РИС. 13.34 Хроническая миелоидная лейкемия (селезенка). Селезенка очень крупная (2630 г при норме 150–200 г), объем красной пульпы существенно увеличен за счет неопластического гемопоэза [предоставлено Daniel Jones, Department of Pathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX].

болизм вследствие ускоренного клеточного обновления приводят к утомляемости, слабости, снижению массы тела и анорексии. Иногда первым симптомом является неприятное ощущение в животе вследствие спленомегалии, или внезапно появляется боль в левом верхнем квадранте живота в результате инфаркта селезенки. Хроническую миелоидную лейкемию надежнее всего отличать от других миелопролиферативных заболеваний с помощью хромосомного анализа (определения гибридного гена *BCR-ABL*) или ПЦР.

Хроническая миелоидная лейкемия прогрессирует медленно. В отсутствие лечения медиана выживаемости составляет ≈ 3 года. Через различные периоды времени (в среднем 3 года) в ≈ 50% случаев начинается фаза ускорения, характеризующаяся нарастанием анемии и тромбоцитопении, иногда сопровождающихся повышением количества базофилов. Часто обнаруживают дополнительные клональные цитогенетические нарушения: трисомию по 8-й хромосоме, изохромосому 17q или дупликацию филадельфийской хромосомы. Через 6–12 мес фаза ускорения завершается клинической картиной, напоминающей острую лейкемию (*бластный криз*). В других случаях фаза ускорения не наступает, и бластный криз происходит внезапно. В 70% случаев криза бласты имеют миелоидное происхождение (миелоидный бластный криз), тогда как у большей части оставшихся 30% обнаруживаются бласты пре-В-клеточного происхождения (лимфоидный бластный криз). Это обстоятельство указывает на то, что источником хронической миелоидной лейкемии является плюрипотентная стволовая клетка, обладающая как миелоидным, так и лимфоидным потенциалом. Недавно было обнаружено, что в ≈ 85% случаев хроническая миелоидная лейкемия ассоциируется с мутациями, нарушающими активность Ikaros (фактора транскрипции, регулирующего дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников) [64]. Такие же мутации Ikaros обнаружены при BCR-ABL-положительной ОЛЛ, т.е. эти два варианта агрессивной лейкемии имеют сходную патогенетическую основу.

Выяснение молекулярного патогенеза хронической миелоидной лейкемии привело к использованию лекарственных средств, направленно действующих на BCR-ABL. Лечение с помощью ингибиторов BCR-ABL у ≈ 90% пациентов приводило к длительной гематологической ремиссии и сопровождалось лишь незначительными побочными эффектами [65]. Иматиниб заметно снижает количество BCR-ABL-положительных клеток в костном мозге и других тканях организма, однако не влияет на стволовую клетку хронической миелоидной лейкемии — примитивную клетку, напоминающую нормальную КСК. В связи с этим неясно, обладает ли иматиниб прямым терапевтическим эффектом, однако применение этого препарата нормализует количество клеток в крови и существенно снижает риск наступления фазы ускорения и бластного криза, представляющего наибольшую опасность для пациента. Предполагается, что благодаря снижению пролиферативной активности BCR-ABL-положительных клеток-предшественников иматиниб снижает частоту мутаций в этих клетках, приводящих к прогрессированию заболевания [66]. Трансплантация аллогенного костного мозга сравнительно молодым пациентам, проводимая в фазе стабильности хронической миелоидной лейкемии, в ≈ 75% случаев дает хороший эффект и остается терапией выбора. Результат гораздо менее благоприятен, если уже началась фаза ускорения или произошел бластный криз. В этой ситуации трансплантация оказывается неэффективной, и заболевание быстро становится резистентным к ингибиторам BCR-ABL, как при BCR-ABL-положительной ОЛЛ.

Истинная полицитемия

Истинная полицитемия характеризуется повышенной продукцией в костном мозге эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов (*панмиелозом*), однако за большинство клинических симптомов ответственно увеличение количества именно эритроцитов (*полицитемия*). Следует дифференцировать *истинную полицитемию* и *относительную полицитемию* как результат гемоконцентрации, а также отличать их от *абсолютной полицитемии*, возникающей по другим причинам (*см.* главу 14). Истинная полицитемия ассоциируется с активирующими точечными мутациями тирозинкиназы JAK2 [61, 62]. JAK2 участвует в передаче сигнала по пути JAK/STAT вслед за многочисленными рецепторами гемопоэтических факторов роста, включая рецептор эритропоэтина.

Молекулярный патогенез. При истинной полицитемии потребность клеток-предшественников в эритропоэтине и других гемопоэтических факторах роста заметно снижена вследствие конститутивной сигнализации, опосредуемой JAK2. Соответственно, уровень эритропоэтина в сыворотке при истинной полицитемии очень низкий, тогда как вторичная абсолютная полицитемия отличается высоким уровнем эритропоэтина. Повышенный гематокрит приводит к увеличению вязкости крови и повышенной агрегации форменных элементов. Эти гемодинамические факторы вместе с тромбоцитозом и нарушением функций тромбоцитов делают пациентов с истинной полицитемией подверженными и тромбозу, и кровотечениям.

Около 97% случаев истинной полицитемии ассоциируются с мутацией JAK2, приводящей к замещению валина фенилаланином в позиции 617. В оставшихся случаях обнаружены другие мутации JAK2. Мутантные формы JAK2 при истинной полицитемии делают клетки гемопоэтических линий независимыми от факторов роста, и при экспрессии мутантных форм JAK2 в клетках-предшественниках костного мозга у мышей вызывают подобный истинной полицитемии синдром, ассоциированный с фиброзом костного мозга [61, 62]. В 25–30% случаев опухолевые клетки содержат две мутантные копии JAK2 — гомозиготный генотип, ассоциированный с повышенным количеством лейкоцитов, значительной спленомегалией, симптоматическим зудом и ускоренным переходом в фазу истощения [67].

Пролиферативная активность при истинной полицитемии (и других миелопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с мутациями JAK2) менее значительна, чем при хронической миелоидной лейкемии, связанной с более выраженной гиперклеточностью костного мозга, лейкоцитозом и спленомегалией. Предположительно сигналы JAK2 количественно слабее или качественно отличаются от сигналов, продуцируемых BCR-ABL (*см.* рис. 13.32).

Морфология. При истинной полицитемии костный мозг характеризуется гиперклеточностью и наличием некоторого количества остаточного жира. Незначительное увеличение количества клеток-предшественников эритроцитов обычно сопровождается повышением количества клеток-предшественников гранулоцитов и мегакариоцитов. К моменту постановки диагноза в ≈ 10% случаев обнаруживают увеличение (от умеренного до значительного) количества волокон ретикулина. На ранних стадиях заболевания типична слабая органомегалия в основном вследствие застоя крови. В этот период экстрамедуллярный гемопоэз минимален. Периферическая кровь часто содержит повышенное количество базофилов и аномально крупные тромбоциты.

Позднее, в ходе прогрессирования болезни, истинная полицитемия нередко переходит в фазу истощения, характеризующуюся обширным фиброзом костного мозга с уменьшением количества кроветворных клеток. Это сопровождается усиленным экстрамедуллярным гемопоэзом в селезенке и печени, часто приводящим к значительной органомегалии (рис. 13.35). Трансформация истинной полицитемии в ОМЛ с ее типичными признаками происходит в ≈ 1% случаев.

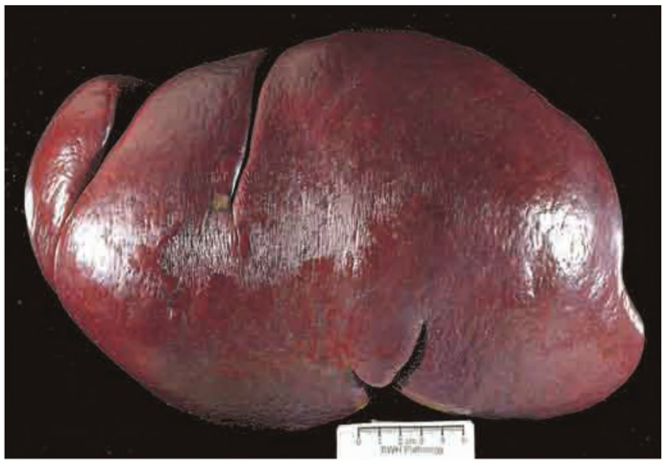


РИС. 13.35 Истинная полицитемия, фаза истощения. Массивная спленомегалия (3020 г при норме 150–200 г) в значительной степени обусловлена экстрамедуллярным гемопоэзом, протекающим в условиях далеко зашедшей стадии миелофиброза [предоставлено Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA].

Клинические признаки. Истинная полицитемия — редкое заболевание, частота составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание развивается незаметно и клинически проявляется обычно в пожилом возрасте. Большинство симптомов обусловлено увеличением количества эритроцитов и повышением уровня гематокрита. Также увеличивается общий объем крови. Все эти факторы вместе приводят к нарушению кровообращения, особенно со стороны венозной системы с ее низким кровяным давлением; вены значительно расширяются. У пациентов наблюдаются полнокровие и цианоз вследствие застоя и деоксигенации крови в периферических сосудах. Обычно отмечаются головная боль, головокружение, гипертензия и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможны сильный зуд и образование пептическх язв, вероятно вследствие высвобождения гистамина из базофилов. Интенсивное клеточное обновление приводит к гиперурикемии. В 5–10% случаев наблюдается симптоматическая подагра.

Самые опасные осложнения — массивное кровотечение и тромбоз. Около 25% пациентов впервые обращаются за помощью с тромбозом глубоких вен, ИМ или инсультом. Иногда происходит тромбоз печеночных вен (*синдром Бадда–Киари*), воротной вены и мезентериальных вен (приводя к инфаркту кишечника). Необходимо иметь в виду, что тромботические осложнения иногда предшествуют типичным гематологическим изменениям [68]. Незначительные геморрагии (носовые кровотечения, кровоточивость десен) представляют собой обычное явление, а угрожающие жизни кровотечения возникают в 5–10% случаев.

Концентрация гемоглобина находится в пределах 14–28 г/дл, уровень гематокрита обычно 60% и более. Иногда хронические геморрагии приводят к дефициту железа, подавляя эритропоэз в такой степени, что уровень гематокрита снижается до нормы. Это пример того, как два разнонаправленных дефекта могут корригировать нарушения, определяемые лабораторными методами. Количество лейкоцитов колеблется от 12 тыс. до 50 тыс. клеток/мм^3, содержание тромбоцитов часто превышает 500 тыс. клеток/мм^3. Тромбоциты обычно имеют морфологические аномалии (например, присутствуют гигантские формы). Нередко обнаруживаются изменения агрегации тромбоцитов.

В отсутствие лечения после постановки диагноза смерть от кровотечения или тромбоза может наступить в течение нескольких месяцев. Однако простое поддержание массы эритроцитов на нормальном уровне с помощью флеботомии увеличивает медиану выживаемости до ≈ 10 лет. Ингибиторы JAK2 проходят

предклинические исследования и представляют собой перспективное средство таргетной терапии.

Увеличение выживаемости в случае лечения указывает на то, что при истинной полицитемии существует тенденция к переходу заболевания в фазу истощения, во время которой развиваются клинические и анатомические признаки первичного миелофиброза. Этот переход происходит у ≈ 15–20% пациентов в среднем через 10 лет. Для него характерны появление признаков облитерирующего фиброза в костном мозге и распространенного экстрамедуллярного гемопоэза, в основном в селезенке, которая значительно увеличивается в размерах. Механизмы перехода в фазу истощения неизвестны.

У ≈ 2% пациентов истинная полицитемия трансформируется в ОМЛ. Неожиданно оказалось: у клона ОМЛ часто отсутствуют мутации JAK2 [69]. Это свидетельствует о том, что такие мутации представляют собой поздние вторичные события, а не ранние процессы, инициирующие истинную полицитемию. В отличие от хронической миелоидной лейкемии трансформация истинной полицитемии в ОЛЛ наблюдается редко, что соответствует происхождению клеток из клетки-предшественника, коммитированной к миелоидной дифференцировке.

Эссенциальный тромбоцитоз

Эссенциальный тромбоцитоз часто ассоциируется с активирующими точечными мутациями JAK2 (50% случаев) или MPL (5–10% случаев) — рецептора тирозинкиназы, активируемого в норме тромбопоэтином [61]. Клинически заболевание проявляется увеличением количества тромбоцитов, отсутствием полицитемии и фиброза костного мозга. В тех случаях, когда мутации тирозинкиназы не определяются, перед постановкой окончательного диагноза необходимо исключить такие причины реактивного тромбоцитоза, как воспалительные расстройства и дефицит железа.

Конститутивная сигнализация от JAK2 или MPL делает клетки-предшественники независимыми от тромбопоэтина и ведет к повышенной пролиферации. Мутация JAK2 та же самая, что и при истинной полицитемии. Почему у одних пациентов с мутациями JAK2 возникает истинная полицитемия, а у других — эссенциальный тромбоцитоз, непонятно.

Некоторые случаи эссенциального тромбоцитоза в действительности могут являться истинной полицитемией из-за дефицита железа, который часто наблюдается у лиц с эссенциальным тромбоцитозом. Однако это верно только для небольшого количества пациентов. В тех случаях, когда изменений JAK2 и MPL не обнаружено, возможны мутации других тирозинкиназ.

Количество клеток в костном мозге обычно умеренно повышенное, кроме мегакариоцитов, часто присутствующих в значительном количестве и характеризующихся аномально крупными формами. Видны тонкие фибриллы ретикулина, однако явный фиброз, свойственный первичному миелофиброзу, отсутствует. В мазках периферической крови, как правило, определяются аномально крупные тромбоциты (рис. 13.36),

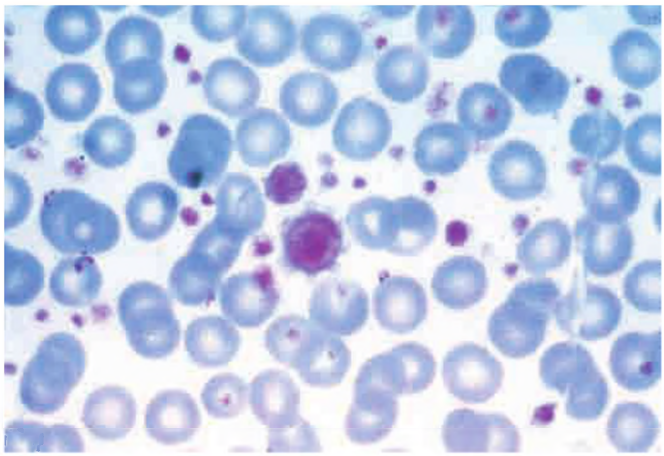


РИС. 13.36 Эссенциальный тромбоцитоз. Мазок периферической крови демонстрирует явный тромбоцитоз, включая присутствие гигантских тромбоцитов, достигающих размеров эритроцитов.

часто в сочетании с небольшим увеличением лейкоцитов. Может происходить умеренный экстрамедуллярный гемопоэз, вызывая органомегалию у ≈ 50% пациентов. В редких случаях наблюдается переход в фазу истощения или трансформация в ОМЛ.

Частота эссенциального тромбоцитоза составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения в год. Обычно он наблюдается у лиц старше 60 лет, однако может возникать и у молодых взрослых. Дисфункция тромбоцитов, происходящих из неопластического клона, может привести к тромбозу и кровотечению — основным клиническим проявлениям заболевания. Кроме увеличения количества, тромбоциты часто имеют качественные нарушения, выявляемые с помощью функциональных тестов. Тромботические процессы напоминают таковые при истинной полицитемии: тромбоз глубоких вен, воротной и печеночных вен, а также ИМ. Характерными симптомами являются эритромелалгия, пульсация и ограниченный болезненный отек рук и ног, вызываемые окклюзией мелких артериол агрегатами тромбоцитов. Эти симптомы могут быть и при истинной полицитемии.

Эссенциальный тромбоцитоз относится к вялотекущим заболеваниям с длительными бессимптомными периодами, иногда прерываемыми тромботическими или геморрагическими кризами. Медиана выживаемости составляет 12–15 лет. Тромботические осложнения наиболее вероятны у пациентов с очень высоким количеством тромбоцитов и гомозиготными мутациями JAK2 [67]. Для лечения используют «мягкие» химиотерапевтические агенты, супрессирующие тромбопоэз.

Первичный миелофиброз

Отличительный признак первичного миелофиброза — облитерирующий фиброз костного мозга. Замещение костного мозга фиброзной тканью подавляет гемопоэз в нем, приводя к цитопении и обширному неопластическому экстрамедуллярному гемопоэзу. Гистологическая картина идентична картине фазы истощения,

возникающей на поздних стадиях других миелопролиферативных заболеваний.

Молекулярный патогенез. Активирующие мутации JAK2 присутствуют в 50–60% случаев, а дополняющие их активирующие мутации MPL — в 1–5% случаев [61]. Главным патологическим признаком является обильное отложение коллагена в костном мозге, продуцируемого неопухолевыми фибробластами. Фиброз вытесняет гемопоэтические элементы, включая стволовые клетки, из костного мозга и в конечном счете приводит к недостаточности костного мозга. Возможно, причиной служит неадекватное высвобождение фиброгенных факторов из неопластических мегакариоцитов. Эти клетки продуцируют два фактора: фактор роста тромбоцитов и TGF-β. Оба эти фактора являются митогенами для фибробластов. Кроме того, TGF-β стимулирует отложение коллагена и вызывает ангиогенез. При миелофиброзе наблюдаются оба процесса. По мере развития фиброза костного мозга КСК накапливаются во вторичных гемопоэтических органах — селезенке, печени и лимфоузлах, приводя к развитию экстрамедуллярного гемопоэза. По непонятным причинам продукция клеток крови при экстрамедуллярном гемопоэзе нарушена. Этот фактор и сопутствующее подавление функции костного мозга приводят к цитопении, степень которой варьирует от умеренной до значительной. Неясно, действительно ли первичный миелофиброз (особенно ассоциируемый с мутациями JAK2 или MPL) отличается от истинной полицитемии и эссенциального тромбоцитоза или просто отражает быстрое прогрессирование этих миелопролиферативных заболеваний, приводящее к фазе истощения [61].

Морфология. На ранних стадиях клеточность костного мозга часто повышена вследствие увеличения количества созревающих клеток всех линий — признак, напоминающий истинную полицитемию. Морфологически эритроидные и гранулоцитарные клетки-предшественники выглядят нормальными, однако мегакариоциты крупные, диспластические и образуют аномальные скопления. На этой стадии фиброз минимален и в крови можно наблюдать лейкоцитоз и тромбоцитоз. По мере развития заболевания клеточность костного мозга снижается и он становится диффузно-фиброзным. Видны скопления атипичных мегакариоцитов, гемопоэтические элементы часто обнаруживаются внутри расширенных синусоидов, что служит проявлением тяжелого нарушения структуры костного мозга, вызванного фиброзом. На очень поздней стадии пространство, занимаемое костным мозгом, может превратиться в кость. Такое изменение называют *остеосклерозом*. Эти признаки идентичны наблюдаемым в фазе истощения при других миелопролиферативных заболеваниях.

Фиброзная облитерация пространства костного мозга приводит к распространенному экстрамедуллярному гемопоэзу, главным образом в селезенке, которая обычно существенно увеличивается (иногда до 4000 г). Макроскопически такая селезенка плотная, имеет равномерно красный или серый цвет. Как и при хронической миелоидной лейкемии, часто наблюдаются зоны субкапсулярного инфаркта (*см.* рис. 13.40). Первоначально экстрамедуллярный гемопоэз ограничен синусоидами, однако позднее распространяется в селезеночные тяжи. Из-за синусоидальных очагов экстрамедуллярного гемопоэза печень может быть умеренно увеличенной. Экстрамедуллярный гемопоэз может происходить также в лимфоузлах, однако значительная лимфаденопатия наблюдается редко.

Фиброз костного мозга отражается в особенностях картины крови (рис. 13.37). Нарушение приводит к преждевременному высвобождению эритроидных ядросодержащих и ранних гранулоцитарных клеток-предшественников (*лейкоэритробластозу*). Незрелые клетки поступают в кровоток также из участков экстрамедуллярного гемопоэза. Эритроциты, имеющие форму слезы (*дакриоциты*), вероятно, представляют собой клетки, повреждаемые в ходе образования в фиброзированном костном мозге. Лейкоэритробластоз и дакриоциты характерны для первичного миелофиброза, но наблюдаются и при многих инфильтративных заболеваниях костного мозга, включая гранулематозные заболевания и метастазирующие опухоли. Другие частые, но неспецифичные находки — аномально крупные тромбоциты и базофилия.

Клинические признаки. Первичный миелофиброз встречается реже, чем истинная полицитемия и эссенциальный тромбоцитоз, и обычно возникает у лиц старше 60 лет. За исключением случаев, когда данному заболеванию предшествует другое миелопролиферативное заболевание, первичный миелофиброз проявляется симптомами прогрессирующей анемии и спленомегалии с неприятным чувством распирания в левом верхнем квадранте живота. Неспецифические симптомы (повышенная утомляемость, снижение массы тела и ночное потоотделение) появляются в результате усиления метаболизма, связанного с увеличением количества кроветворных клеток. Клиническую картину могут осложнить гиперурикемия и вторичная подагра.

Типичной находкой при лабораторном исследовании является нормохромная нормоцитарная анемия (от умеренной до значительной), сопровождающаяся лейкоэритробластозом. Количество лейкоцитов обыч-

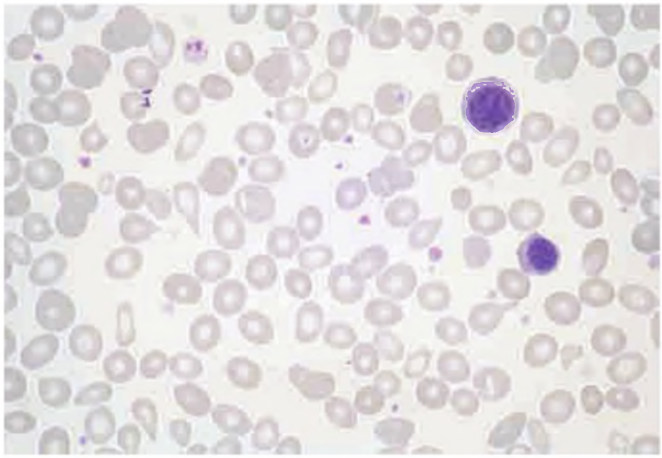


РИС. 13.37 Первичный миелофиброз (мазок периферической крови). Видны две ядерные эритроидные клетки-предшественника и несколько эритроцитов, имеющих форму слезы (дакриоцитов), а также незрелые миелоидные клетки. Идентичную картину можно видеть при других заболеваниях, вызывающих повреждение и фиброз костного мозга.

но в норме или сниженное, однако на ранних стадиях может быть заметно повышенным (80–100 тыс. клеток/мм^3). Количество тромбоцитов к моменту постановки диагноза, как правило, нормальное или повышенное, но по мере прогрессирования заболевания развивается тромбоцитопения. Такие изменения в крови неспецифичны. Диагностике помогает исследование биоптатов костного мозга.

Первичный миелофиброз вылечить труднее, чем истинную полицитемию или эссенциальный тромбоцитоз. Течение заболевания вариабельно, медиана выживаемости составляет 3–5 лет. Угрозу для жизни создают интеркуррентные инфекции, тромботические эпизоды, кровотечения, связанные с аномалиями тромбоцитов, и трансформация в ОМЛ, происходящая в 5–20% случаев. При распространенном первичном миелофиброзе ОМЛ иногда возникает в участках экстрамедуллярного гемопоэза, включая лимфоузлы и мягкие ткани. В некоторых случаях молодым пациентам проводят трансплантацию костного мозга. Применение ингибиторов киназ является перспективным методом таргетной терапии.

ГИСТИОЦИТОЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Собирательным термином «гистиоцитоз» обозначают разнообразные пролиферативные нарушения дендритных клеток или макрофагов. Некоторые из нарушений, например гистиоцитарные лимфомы, являются явно злокачественными. Другие, например реактивная пролиферация макрофагов в лимфоузлах, безусловно, доброкачественные. Гистиоцитоз клеток Лангерганса занимает промежуточное положение между этими заболеваниями, представляя собой спектр пролиферативных процессов, связанных с особым типом незрелых дендритных клеток, называемых *клетками Лангерганса* (*см.* главу 6). В большинстве случаев пролиферация моноклональна и ее, скорее, следует рассматривать как неопластическую по происхождению.

Независимо от клинической картины клетки Лангерганса имеют обильную, часто вакуолизированную цитоплазму и пузырчатые ядра, содержащие желобки или складки (рис. 13.38А). Характерно присутствие в цитоплазме гранул Бирбека, представляющих собой пятислойные трубочки с расширением на конце, похожие на теннисную ракетку (*см.* рис. 13.38Б). Гранулы содержат белок лангерин. Кроме того, опухолевые клетки обычно экспрессируют HLA-DR, S-100 и CD1a.

Гистиоцитоз клеток Лангерганса имеет несколько клинико-патологических форм:

- *мультифокальный мультисистемный гистиоцитоз клеток Лангерганса* (*болезнь Леттерера–Сиве*) наиболее часто возникает до двухлетнего возраста, но иногда наблюдается и у взрослых. Доминирующий клинический признак — кожные поражения на туловище спереди и сзади и коже волосистой части головы, вызываемые инфильтратами клеток Лангерганса и напоминающие себорейное высыпание. Большинство таких пациентов страдает также гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, заболеваниями легких и деструктивными остеолитическими поражениями на поздней стадии заболевания. Обширная инфильтрация костного мозга часто приводит к анемии, тромбоцитопении и предрасположенности к рецидивирующим инфекциям, например среднему отиту и мастоидиту. В некоторых случаях опухолевые клетки полностью анапластичны, эти опухоли иногда относят к саркоме клеток Лангерганса. В отсутствие лечения смерть наступает быстро. После интенсивной химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет 50%;
- *унифокальный и мультифокальный моносистемный гистиоцитоз клеток Лангерганса* (*эозинофильная гранулема*) характеризуется пролиферацией клеток Лангерганса с примесью эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и нейтрофилов в различном количестве. Обычно, но не всегда эозинофилы составляют значитель-

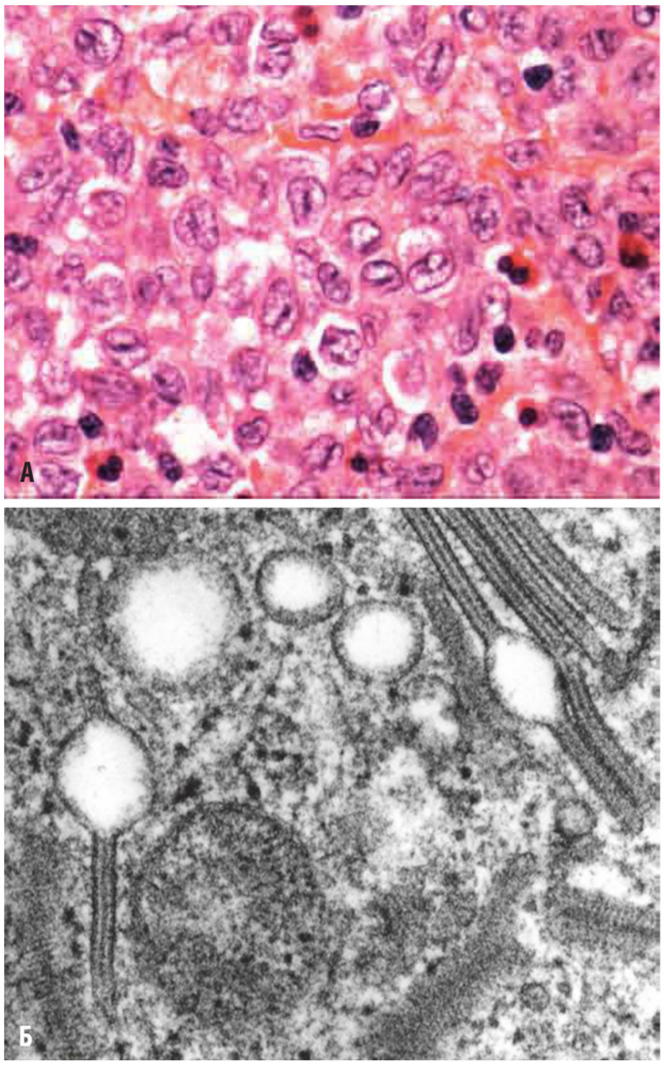


РИС. 13.38 Гистиоцитоз клеток Лангерганса. **(А)** Клетки Лангерганса с ядрами, содержащими желобки или складки, и умеренно обильной цитоплазмой; видны также несколько эозинофилов. **(Б)** Электронная микрофотография гранул Бирбека [предоставлено George Murphy, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — Б].

ный компонент инфильтрата, который, как правило, образуется в костномозговой полости, чаще всего костей свода черепа, ребрах и бедренных костях. Реже моносистемные поражения с идентичной гистологией возникают в коже, легких или желудке. Унифокальные поражения чаще локализуются в скелетной системе у детей старшего возраста или взрослых. Поражения костей могут быть бессимптомными или вызывать боль, хрупкость костей и в некоторых случаях приводить к патологическим переломам. Унифокальное заболевание может протекать бессимптомно и излечиваться спонтанно. Также его можно вылечить, удалив очаг хирургически или разрушив с помощью облучения. Мультифокальное моносистемное заболевание обычно поражает маленьких детей. У них в костях образуются множественные эрозии, иногда распространяющиеся в прилегающие мягкие ткани. Вовлечение в процесс задней воронки гипоталамуса приводит к развитию несахарного диабета у ≈ 50% пациентов. Сочетание дефектов костей свода черепа, несахарного диабета и экзофтальма получило название триады Хенда–Крисчена–Шюллера. У многих пациентов происходит спонтанная регрессия, у других эффективной является химиотерапия;

- *легочный гистиоцитоз клеток Лангерганса* представляет собой особое заболевание, наиболее часто возникающее у курящих взрослых. В случае прекращения курения возможна спонтанная регрессия. При данной форме заболевания обычно присутствует поликлональная популяция клеток Лангерганса, свидетельствуя о реактивной гиперплазии, а не об истинной неоплазии.

Одним из факторов, которые способствуют миграции неопластических клеток Лангерганса, является аберрантная экспрессия рецепторов хемокинов [70, 71]. Так, нормальные эпидермальные клетки Лангерганса экспрессируют CCR6, а их неопластические аналоги — CCR6 и CCR7. Это дает возможность неопластическим клеткам мигрировать в ткани, экспрессирующие соответствующие хемокины — CCL20 (лиганд для CCR6) в коже и костях, CCL19 и CCL21 (лиганды для CCR7) в лимфоидных органах.

СЕЛЕЗЕНКА

Селезенка является своеобразным фильтром для крови и местом, где осуществляется иммунный ответ на антигены, попадающие в этот орган через кровоток. У здорового человека селезенка весит ≈ 150 г и заключена в тонкую блестящую синевато-серую капсулу из соединительной ткани. На разрезе селезенки видна красная пульпа, испещренная серыми пятнышками — фолликулами.

В состав фолликула входит артерия, окруженная эксцентрически расположенным кольцом из Т-лимфоцитов — *периартериолярными лимфоидными муфтами*. Через определенные промежутки муфты расширяются, образуя лимфоидные узелки, состоящие в основном из В-лимфоцитов, способных формировать в ответ на антигенную стимуляцию герминативные центры, идентичные таковым в лимфоузлах (рис. 13.39).

Красную пульпу селезенки пересекают многочисленные венозные синусоиды с тонкой стенкой, разделенные селезеночными тяжами, или тяжами Бильрота. Эндотелиальная выстилка синусоида имеет прерывистую структуру, обеспечивая обмен клетками крови между синусоидами и селезеночными тяжами. Тяжи содержат макрофаги, соединенные между собой длинными дендритными отростками и создающие физический и функциональный фильтр. Проходя через красную пульпу, кровь достигает селезеночных вен двумя путями. В первом случае (*открытая циркуля-*

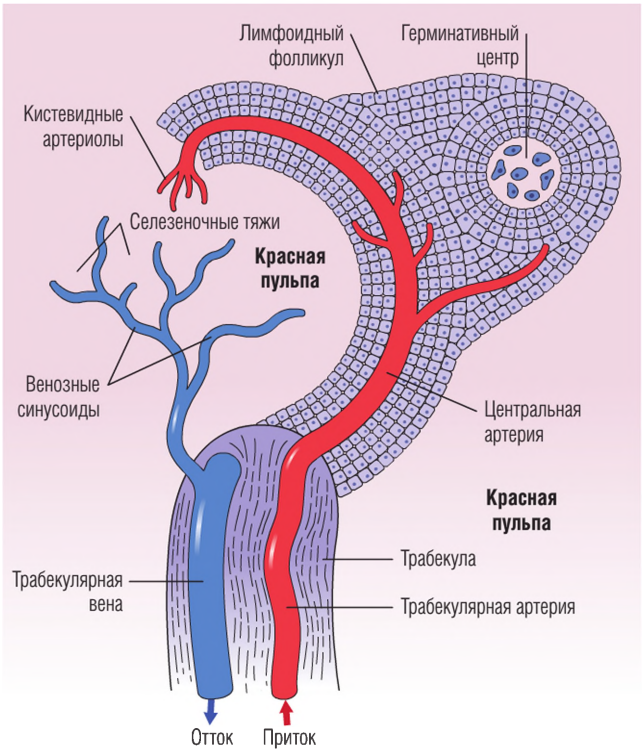


РИС. 13.39 Строение селезенки [Faller DV: Diseases of the spleen. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 1036].

ция, или *медленный компартмент*) некоторое количество крови переходит по капиллярам в селезеночные тяжи, из которых клетки крови протискиваются через щели в несплошной эндотелиальной выстилке, попадая в синусоиды. Во втором случае (*закрытая циркуляция*, или *быстрый компартмент*) кровь быстро переходит из капилляров непосредственно в селезеночные вены. Практически весь объем крови в течение суток проходит через селезеночные тяжи, где подвергается «обследованию» макрофагами.

Селезенка выполняет 4 функции, имеющие прямое отношение к борьбе с заболеваниями:

- *фагоцитоз клеток крови и корпускулярного материала*. Эритроциты подвергаются сильной деформации во время перехода из тяжей в синусоиды (*см.* главу 14, обсуждение гемолитических анемий). В условиях, при которых эластичность эритроцитов снижена, они захватываются в тяжах и быстро фагоцитируются макрофагами. Селезеночные макрофаги ответственны за точечную «чистку» эритроцитов (процесс, посредством которого вырезаются включения, например тельца Хайнца и тельца Хауэлла–Жолли), а также за удаление микроорганизмов, например бактерий, и их фрагментов из крови;
- *продукция антител*. Дендритные клетки в периартериальных лимфоидных муфтах захватывают антигены и презентируют их Т-лимфоцитам. Взаимодействие Т- и В-клеток по краям фолликулов белой пульпы ведет к образованию секретирующих антитела плазматических клеток, присутствующих главным образом в синусах красной пульпы. По-видимому, селезенка служит важным источником антител к тромбоцитам и эритроцитам при иммунной тромбоцитопенической пурпуре и иммуногемолитических анемиях (*см.* главу 14);
- *гемопоэз*. В обычных условиях гемопоэз в селезенке прекращается до рождения, однако может реактивироваться при тяжелой анемии. Селезенка является важным органом, поскольку в ней происходит экстрамедуллярный гемопоэз при миелопролиферативных заболеваниях, например при хронической миелоидной лейкемии;
- *депонирование форменных элементов крови*. В норме селезенка содержит 30–40 мл эритроцитов, но этот объем значительно возрастает при спленомегалии. Кроме того, в селезенке обычно присутствуют 30–40% общей массы тромбоцитов в организме. При спленомегалии до 90% общей массы тромбоцитов может быть депонировано в интерстиции красной пульпы, приводя к тромбоцитопении. Подобным образом в селезенке депонируются лейкоциты, обусловливая лейкопению.

Селезенка как наиболее крупный компонент мононуклеарной фагоцитарной системы участвует во всех системных воспалительных реакциях, генерализованных гемопоэтических нарушениях и многих метаболических нарушениях. При каждом из этих нарушений селезенка увеличивается (*спленомегалия*), что является основным проявлением патологии данного органа. Селезенка редко оказывается первичным органом, где возникает заболевание. Главное клиническое проявление недостаточности функции селезенки после спленэктомии или аутоинфаркта (при серповидно-клеточной анемии) — повышенная восприимчивость к сепсису, вызываемому капсульными бактериями, такими как пневмококк, менингококк и *H. influenzae*. Утрата фильтрующей функции и антителообразования увеличивают риск сепсиса, который может привести к смерти. Все лица с отсутствием селезенки должны быть вакцинированы против соответствующих возбудителей, чтобы уменьшить риск этого грозного осложнения.

Спленомегалия

При определенной степени увеличения селезенка вызывает ощущение переполнения в левом верхнем квадранте живота, а в результате давления селезенки на желудок возникает чувство дискомфорта после еды. Кроме того, увеличение селезенки способно вызвать синдром, известный как *гиперспленизм*, характеризующийся анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией, возникающими либо раздельно, либо в комбинации. Причиной цитопении может быть повышенная секвестрация форменных элементов крови с последующим усиленным фагоцитозом макрофагами селезенки. Основные состояния, ассоциированные со спленомегалией, перечислены в табл. 13.12. Практически все они рассмотрены в других главах книги, в этой главе обсуждены лишь некоторые из этих состояний.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОСТРЫЙ СПЛЕНИТ

Неспецифическим острым спленитом называют увеличение селезенки, обусловленное различными гематогенными инфекциями. В этих случаях неспецифическая реакция селезенки возникает в результате как действия микроорганизмов, так и под влиянием цитокинов, высвобождаемых при иммунном ответе.

Морфология. Селезенка увеличена (200–400 г) и мягкая. При микроскопическом исследовании главным признаком служит полнокровие красной пульпы, которое может распространяться на лимфоидные фолликулы и практически приводить к их исчезновению. Обычно везде в красной пульпе и белой пульпе присутствуют нейтрофилы, плазматические клетки, иногда эозинофилы. Иногда фолликулы белой пульпы могут подвергаться некрозу, особенно если возбудителем является гемолитический стрептококк. В редких случаях наблюдается абсцесс.

ЗАСТОЙНАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

Хроническая обструкция венозного оттока является причиной особой формы увеличения селезенки — застойной спленомегалии. Венозная обструкция может

ТАБЛИЦА 13.12 Состояния, ассоциированные со спленомегалией

Гематогенные инфекции
Инфекционный эндокардит
Инфекционный мононуклеоз
Туберкулез
Брюшной тиф
Бруцеллез
Цитомегаловирусная инфекция
Сифилис
Малярия
Гистоплазмоз
Токсоплазмоз
Кала-азар
Трипаносомоз
Шистосомоз
Лейшманиоз
Эхинококкоз
Застойные состояния, связанные с портальной гипертензией
Цирроз печени
Тромбоз воротной или селезеночной вены
Сердечная недостаточность
Лимфогематогенные заболевания
Лимфома Ходжкина
Неходжкинские лимфомы и лимфоцитарные лейкемии
Множественная миелома
Миелопролиферативные заболевания
Гемолитические анемии
Иммуновоспалительные заболевания
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Болезни накопления
Болезнь Гоше
Болезнь Нимана–Пика
Мукополисахаридозы
Различные расстройства
Амилоидоз
Первичные неоплазии и кисты
Вторичные неоплазии

быть обусловлена внутрипеченочными нарушениями, замедляющими портальный венозный отток, или внепеченочными нарушениями, прямо влияющими на воротную или селезеночную вену. В конечном итоге эти нарушения приводят к повышению давления в воротной или селезеночной вене. Системный, или центральный, венозный застой может быть проявлением правожелудочковой недостаточности, как это бывает при пороках трикуспидального клапана или клапана легочной артерии и хроническом легочном сердце, а также осложнением левожелудочковой недостаточности. Системный венозной застой ассоциируется лишь с умеренным увеличением селезенки, масса которой редко превышает 500 г.

Цирроз печени — главная причина массивной застойной спленомегалии. Особенно тяжелая застойная спленомегалия возникает в случае печеночного цирроза при шистосомозе. Значительное увеличение селезенки обнаруживается также при алкогольном циррозе (диффузное фиброзное рубцевание) и пигментном циррозе. Другие формы цирроза реже приводят к выраженной спленомегалии.

К застойной спленомегалии приводит также обструкция внепеченочной воротной вены или селезеночной вены. Это может произойти в результате спонтанного тромбоза воротной вены, обычно ассоциированного с некоторыми внутрипеченочными заболеваниями, или воспаления воротной вены (*пилефлебита*), например после внутрибрюшинных инфекций. Тромбоз селезеночной вены может быть вызван инфильтрирующими опухолями, возникшими в близлежащих органах, например карциномой желудка или поджелудочной железы.

Морфология. Длительное состояние застоя приводит к значительному увеличению селезенки (1000–5000 г). Селезенка становится плотной, капсула — утолщенной и фиброзной. Микроскопически красная пульпа выглядит застойной уже на ранних стадиях, со временем фиброз и клеточность увеличиваются. Повышенное портальное венозное давление стимулирует отложение коллагена в базальную мембрану синусоидов, которые выглядят расширенными вследствие ригидности их стенок. Замедление кровотока из селезеночных тяжей в синусоиды увеличивает время контакта макрофагов с клетками крови, что приводит к их избыточной деструкции (*гиперспленизму*).

Инфаркт селезенки

Инфаркты селезенки — достаточно частые поражения, вызываемые окклюзией главной селезеночной артерии или какой-либо ее ветви. Селезенка наряду с почками и головным мозгом относится к органам, наиболее часто подвергающимся эмболии. Значительные по площади инфаркты селезенки наблюдаются, как правило, при эмболии из сердца. Инфаркты могут быть небольшими или обширными, одиночными или множественными либо захватывать весь орган. Обычно инфаркты селезенки не инфицированы, исключая пациентов с инфекционным эндокардитом митрального или аортального клапана, у которых септические инфаркты — обычное осложнение. Инфаркты часто возникают также в заметно увеличенной селезенке независимо от причины ее увеличения, предположительно вследствие застойного и легко нарушаемого кровоснабжения.

Морфология. Области неинфицированных инфарктов выглядят бледными, имеют клиновидную форму и располагаются субкапсулярно. Капсула над ними часто покрыта фибрином (рис. 13.40). При септическом инфаркте картина меняется из-за развития гнойного некроза. В ходе излечения часто образуются большие вдавленные рубцы.

Неоплазии селезенки

Опухоли в селезенке развиваются редко, за исключением миелоидных и лимфоидных неоплазий, нередко

РИС. 13.40 Инфаркт селезенки. Видны множественные, хорошо отграниченные зоны субкапсулярного инфаркта. Селезенка сильно увеличена (2820 г при норме 150–200 г) из-за экстрамедуллярного гемопоэза, вторичного по отношению к миелопролиферативному заболеванию (миелофиброзу). Зоны свежего инфаркта геморрагичны, тогда как старого (с более выраженным фиброзом) имеют бледный желто-серый цвет.

вызывающих спленомегалию (*см.* ранее). В селезенке могут возникать доброкачественные фибромы, остеомы, хондромы, лимфангиомы и гемангиомы. Последние две опухоли наблюдаются наиболее часто и нередко имеют кавернозный тип.

Врожденные аномалии

Полное отсутствие селезенки встречается редко и обычно ассоциируется с другими врожденными аномалиями, например инвертированным расположением внутренних органов и врожденными пороками сердца. Чаще обнаруживается гипоплазия селезенки.

Дополнительные (добавочные) селезенки нередки. Их обнаруживают в 20–35% случаев при аутопсии. Эти селезенки невелики, имеют сферическую форму, гистологически и функционально идентичны нормальной селезенке. Они могут располагаться в любом месте в пределах брюшной полости. Дополнительные селезенки имеют большое клиническое значение при некоторых гематологических нарушениях, например наследственном сфероцитозе и иммунной тромбоцитопенической пурпуре, при которых методом терапии является спленэктомия. Если дополнительную селезенку не выявить, то терапевтический эффект удаления основной селезенки может быть снижен или полностью отсутствовать.

Разрыв селезенки

Разрыв селезенки, как правило, происходит в результате тупой травмы живота. Значительно реже он наблюдается без физического воздействия. Такие спонтанные разрывы никогда не происходят в нормальной селезенке, а только в пораженном органе. В этом случае малейшее физическое воздействие приводит к разрыву. Предрасполагающие факторы — инфекционный мононуклеоз, малярия, брюшной тиф и лимфоидные неоплазии. Эти заболевания вызывают быстрое увеличение селезенки, приводя к растяжению и истончению ее капсулы. В результате разрыва селезенки начинаетя внутрибрюшинное кровотечение. Чтобы предотвратить смерть от кровопотери, необходима немедленная спленэктомия. Разрывы хронически увеличенной селезенки маловероятны вследствие уплотняющего эффекта обширного реактивного фиброза.

ТИМУС

Оставаясь длительное время в тени, тимус в конце концов занял подобающее ему место главного органа, ответственного за клеточный иммунитет (*см.* главу 6). Данный раздел посвящен нарушениям структуры и функции этой железы.

В эмбриогенезе тимус образуется из третьей и иногда из четвертой пары глоточных карманов. У новорожденного масса тимуса составляет от 10 до 35 г. Орган растет до начала пубертатного периода, достигая максимальной величины (20–50 г), после чего подвергается инволюции, уменьшаясь до 5–15 г и менее в пожилом возрасте. Инволюция тимуса происходит также у детей и молодых взрослых при тяжелых заболеваниях и ВИЧ-инфекции.

Полностью созревший тимус состоит из двух слившихся, покрытых капсулой долей. Фиброзные выросты капсулы делят доли на многочисленные дольки, каждая из которых имеет наружный кортикальный слой, окружающий мозговое вещество. Тимус содержит клетки различных типов, однако преобладают тимусные эпителиальные клетки (тимоциты) и незрелые Т-лимфоциты. Периферические эпителиальные клетки коры тимуса имеют полигональную форму и обильную цитоплазму с дендритными отростками, обеспечивающими контакт соседних клеток. Эпителиальные клетки мозгового вещества лишены отростков, плотно прилегают друг к другу, часто имеют веретенообразную форму и скудную цитоплазму. Концентрические

витки эпителиальных клеток мозгового вещества образуют тельца Гассаля с их характерным кератинизированным ядром.

Клетки-предшественники из костного мозга мигрируют в тимус и созревают, превращаются в Т-клетки, которые затем выходят в кровоток, но лишь после того, как приобретают способность отличать антигены своего организма от чужеродных. У взрослых продукция Т-клеток в тимусе медленно снижается по мере атрофии органа.

В тимусе обнаруживаются также макрофаги, дендритные клетки, небольшая популяция В-лимфоцитов, редкие нейтрофилы и эозинофилы и рассеянные миоидные (миоцитоподобные) клетки. Миоидные клетки представляют особый интерес, т.к. предположительно они играют определенную роль в развитии миастении гравис (*см.* главу 27).

Нарушения развития тимуса

Гипоплазия и *аплазия* тимуса наблюдаются при синдроме Ди Джорджи, характеризующемся тяжелыми нарушениями клеточного иммунитета и выраженными в различной степени аномалиями паращитовидных желез, что сопровождается гипопаратиреозом. Синдром Ди Джорджи нередко ассоциируется с другими пороками развития как часть синдрома делеции хромосомы 22q11 (*см.* главу 5).

Изолированные кисты тимуса — редкие поражения, которые обычно обнаруживают случайно при хирургическом вмешательстве или аутопсии. Диаметр кист обычно не превышает 4 см, они могут иметь сферическую или древовидную форму и выстланы многослойным или цилиндрическим эпителием. Содержащаяся в кистах жидкость может быть серозной или муцинозной и часто с небольшим количеством крови.

Изолированные кисты тимуса обычно не имеют клинического значения. Однако опухолевые массы любого происхождения внутри тимуса могут сдавливать и деформировать здоровую ткань тимуса, а иногда вызывают образование кист. Таким образом, кистозное поражение тимуса при наличии симптомов должно послужить поводом для тщательного поиска возможных новообразований, особенно лимфомы или тимомы.

Гиперплазия тимуса

Термин «гиперплазия тимуса» не совсем информативен, т.к. обычно им обозначают появление в тимусе В-клеточных герминативных центров — процесс, известный как *тимусная фолликулярная гиперплазия*. В-клеточные фолликулы присутствуют в нормальных тимусах только в небольшом количестве. Фолликулярная гиперплазия может наблюдаться при некоторых хронических воспалительных и иммунологических состояниях, однако чаще всего она встречается при миастении гравис (65–75%). Сходные изменения в тимусе иногда выявляют при болезни Грейвса, СКВ, склеродерме, ревматоидном артрите и других аутоиммунных нарушениях. В других случаях морфологически нормальный тимус просто увеличивается с возрастом. Как уже было сказано, размер тимуса значительно варьирует, и неясно, отражает ли это истинную гиперплазию или представляет собой варианты нормы. Тимусную фолликулярную гиперплазию при рентгенологическом исследовании ошибочно можно принять за тимому, что приведет к ненужному хирургическому вмешательству.

Тимомы

В тимусе могут возникать различные опухоли: герминомы, лимфомы, карциноидные опухоли и др. Термин «тимома» используют по отношению только к тем опухолям тимуса, которые развиваются из тимусных эпителиальных клеток. Как правило, такие опухоли содержат также доброкачественные незрелые Т-клетки (тимоциты).

Классификация ВОЗ базируется на гистологии тимом, однако клиническая применимость классификации остается неопределенной. В практике используют классификацию, основанную на наиболее важных прогностических признаках, стадии операбельности и присутствии или отсутствии явных цитологических признаков злокачественности. В этой простой системе выделены только три гистологических типа тимом:

- опухоли, цитологически доброкачественные и неинвазивные;
- опухоли, цитологически доброкачественные, но инвазивные или метастазирующие;
- опухоли, цитологически злокачественные (карцинома тимуса).

Тимомы всех типов обычно возникают у взрослых старше 40 лет, у детей они наблюдаются редко. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. Большинство опухолей локализуются в переднем и верхнем средостении, но иногда развиваются на шее, в щитовидной железе, в области ворот легких и других местах. Редко тимомы возникают в заднем средостении. Тимомы составляют 20–30% опухолей переднего и верхнего средостения, где обычно локализуются также некоторые лимфомы.

Морфология. Макроскопически тимомы представляют собой дольчатые плотные серо-белые образования размером 15–20 см. Иногда в них присутствуют участки кистозного некроза и кальцификации. Большинство тимом ограничены капсулой тимуса, но 20–25% опухолей проникают через капсулу и инфильтрируют соседние ткани и структуры.

Неинвазивные тимомы чаще всего состоят из эпителиальных клеток медуллярного типа или смеси эпителиальных клеток медуллярного и кортикального типов. Эпителиальные клетки медуллярного типа имеют продолговатую форму (рис. 13.41А). Обычно присутствует скудный инфильтрат, состоящий из тимоцитов медуллярного типа. Смешанные тимомы содержат кортикальные эпителиальные клетки полигональной формы и

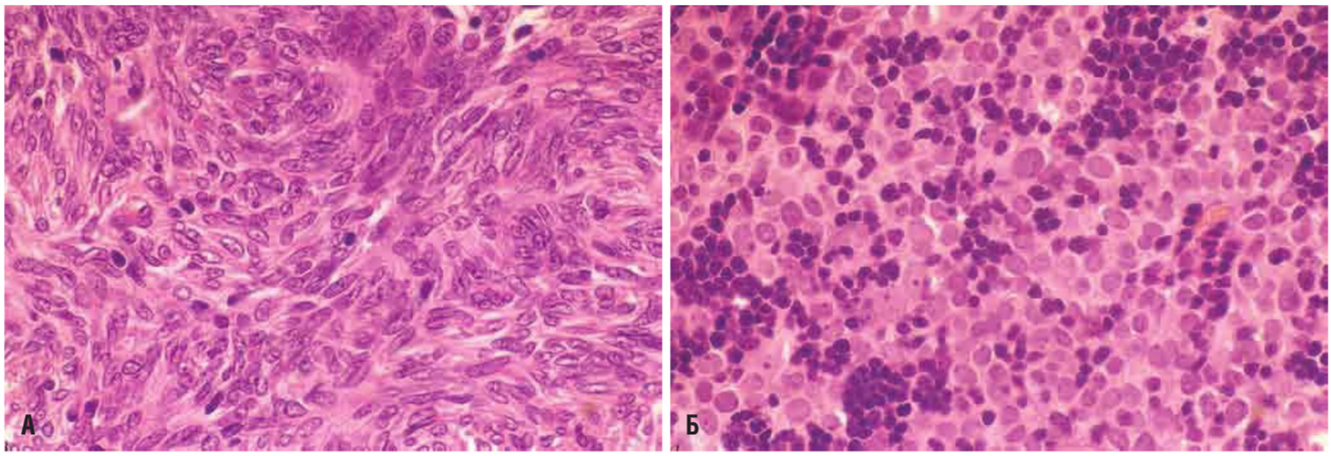


РИС. 13.41 Тимома. **(А)** Доброкачественная тимома (медуллярный тип). Неопластические эпителиальные клетки продолговатой формы располагаются в виде завихрений, имеют овальные ядра с незаметными ядрышками. Присутствует лишь небольшое количество реактивных лимфоидных клеток. **(Б)** Инвазивная тимома. Неопластические эпителиальные клетки полигональной формы содержат круглые или овальные ядра с плохо различимыми ядрышками. Морфологическая картина этой опухоли идентична таковой доброкачественной тимомы кортикального типа, однако в этом случае опухоль локально агрессивна и инвазирует соседние легкое и перикард.

более плотный инфильтрат, состоящий из тимоцитов медуллярного типа. Медуллярные и смешанные тимомы составляют ≈ 50% всех тимом. Опухоли, содержащие значительное количество эпителиальных клеток медуллярного типа, обычно неинвазивны.

Инвазивные тимомы относятся к цитологически доброкачественным опухолям, однако обладающим местной инвазивностью (*см.* рис. 13.41Б). Эти тимомы более склонны к метастазированию. Эпителиальные клетки чаще всего кортикального типа, с обильной цитоплазмой и округлыми пузырьковидными ядрами и обычно смешаны с многочисленными тимоцитами. В некоторых случаях неопластические клетки цитологически атипичны, что коррелирует со склонностью к более агрессивному поведению. Эти опухоли составляют 20–25% всех тимом. Инвазивные тимомы проникают через капсулу в окружающие структуры. В зависимости от распространения инвазии выделяют различные ее стадии (этот вопрос здесь не рассматривается). Полное удаление тимомы с минимальной инвазией дает 5-летнюю выживаемость ≈ 90%, а при распространенной инвазии — < 50%.

Около 5% тимом являются злокачественными неоплазиями. Макроскопически это мясистые, явно инвазивные опухоли, иногда метастазирующие в органы, например легкие. Микроскопически в большинстве случаев это плоскоклеточные карциномы. Следующий по частоте встречаемости вариант — карцинома, подобная лимфоэпителиоме. Эта опухоль, состоящая из слоев клеток с нечеткими границами, гистологически напоминает карциному носоглотки. Примерно 50% таких карцином содержат моноклональный геном EBV, что согласуется с ролью EBV в патогенезе опухолей. Описаны также редко встречающиеся гистологические типы карцином тимуса. Все они гистологически атипичны, что свойственно и другим злокачественным опухолям.

Клинические признаки. Около 40% тимом сопровождаются симптомами, возникающими в результате воздействия опухоли на структуры средостения. 30–45% тимом определяют в ходе исследования пациентов с миастенией гравис. Другие тимомы обнаруживают случайно при визуализирующих исследованиях или кардиоторакальных операциях. С тимомами ассоциируются и другие аутоиммунные расстройства, включая гипогаммаглобулинемию, эритроцитарную аплазию, болезнь Грейвса, пернициозную анемию, дерматомиозит-полимиозит и синдром Кушинга. Природа этих связей до конца не установлена, однако известно, что из тимоцитов, присутствующих в тимоме, могут образоваться долгоживущие Т-клетки CD4+ и CD8+. Кортикальные тимомы часто ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями, поэтому кажется вероятным, что аномалии дифференцировки Т-клеток, созревающих в среде, испытывающей влияние опухоли, способствуют возникновению различных аутоиммунных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dzierzak E, Speck NA: Of lineage and legacy: the development of mammalian hematopoietic stem cells. Nat Immunol 9:129, 2008.
2. Kiel MJ, Morrison SJ: Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells. Nat Rev Immunol 8:290, 2008.
3. O'Malley DP: T-cell large granular leukemia and related proliferations. Am J Clin Pathol 127:850, 2007.
4. Mebius RE: Organogenesis of lymphoid tissues. Nat Rev Immunol 3:292, 2003.
5. Sagaert X et al.: The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? Leukemia 21:389, 2007.
6. Jost PJ, Ruland J: Aberrant NF-kappaB signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. Blood 109:2700, 2007.
7. Polo JM, Melnick A: B-cell lymphoma 6 and the molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. Curr Opin Hematol 15:381, 2008.
8. Dorsett Y et al.: A role for AID in chromosome translocations between c-myc and the IgH variable region. J Exp Med 204:2225, 2007.
9. Ramiro AR et al.: Role of genomic instability and p53 in AID-induced c-myc-Igh translocations. Nature 440:105, 2006.
10. Pasqualucci L et al.: Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. Nature 412:341, 2001.

11. Harris NL et al.: World Health Organization classifi cation of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting–Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17:3835, 1999.
12. Szczepanski T: Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? Leukemia 21:622, 2007.
13. Nabhan C et al.: Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia: is it ready for primetime? Br J Haematol 136:379, 2007.
14. Aster JC et al.: Notch signaling in leukemia. Annu Rev Pathol 3:587, 2008.
15. Mullighan CG et al.: Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. Nature 446:758, 2007.
16. Greaves MF et al.: Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood 102:2321, 2003.
17. Schultz KR et al.: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). Blood 109:926, 2007.
18. Pfeifer H et al.: Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 110:727, 2007.
19. Calin GA, Croce CM: Genomics of chronic lymphocytic leukemia microRNAs as new players with clinical significance. Semin Oncol 33:167, 2006.
20. Bouley J et al.: New molecular markers in resistant B CLL. Leuk Lymphoma 47:791, 2006.
21. Endo T et al.: BAFF and APRIL support chronic lymphocytic leukemia B-cell survival through activation of the canonical NF-kappaB pathway. Blood 109:703, 2007.
22. Alinari L et al.: Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Oncogene 26:3644, 2007.
23. Tsimberidou AM, Keating MJ: Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 33:250, 2006.
24. Dave SS et al.: Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. N Engl J Med 351:2159–2169, 2004.
25. Kuppers R: Prognosis in follicular lymphoma — it's in the microenvironment. N Engl J Med 351:2152, 2004.
26. Staudt LM, Dave S: The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. Adv Immunol 87:163, 2005.
27. Abramson JS, Shipp MA: Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. Blood 106:1164, 2005.
28. Parekh S et al.: BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms. Blood 10:2067, 2007.
29. Phan RT et al.: BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. Nat Immunol 6:1054, 2005.
30. Phan RT, Dalla-Favera R: The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. Nature 432:635, 2004.
31. Hemann MT et al.: Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. Nature 436:807, 2005.
32. Dave SS et al.: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 354:2431, 2006.
33. Matsui W et al.: Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. Blood 103:2332, 2004.
34. Peacock CD et al.: Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma. Proc Natl Acad Sci USA 104:4048, 2007.
35. Anderson KC: Targeted therapy of multiple myeloma based upon tumor-microenvironmental interactions. Exp Hematol 35:155, 2007.
36. Terpos E et al.: Significance of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha) in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 46:1699, 2005.
37. Hjertner O et al.: Bone disease in multiple myeloma. Med Oncol 23:431, 2006.
38. Bergsagel PL, Kuehl WM: Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. J Clin Oncol 23:6333, 2005.
39. Terpos E et al.: Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 47:803, 2006.
40. Zhan F et al.: The molecular classification of multiple myeloma. Blood 108:2020, 2006.
41. Stewart AK, Fonseca R: Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profi ling. J Clin Oncol 23:6339, 2005.
42. Rajkumar SV et al.: Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. J Clin Oncol 23:630, 2005.
43. Terpos E et al.: The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. Leukemia 2007.
44. Kyle RA et al.: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 356:2582, 2007.
45. Kyle RA et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354:1362, 2006.
46. Kyle RA et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined signifi cance. N Engl J Med 346:564, 2002.
47. Bergsagel PL, Kuehl WM: Chromosome translocations in multiple myeloma. Oncogene 20:5611, 2001.
48. Chiarle R et al.: The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. Nat Rev Cancer 8:11, 2008.
49. Sun SC, Yamaoka S: Activation of NF-kappaB by HTLV-I and implications for cell transformation. Oncogene 24:5952, 2005.
50. Schmitz R et al.: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:151, 2009.
51. Kuppers R, Brauninger A: Reprogramming of the tumour B-cell phenotype in Hodgkin lymphoma. Trends Immunol 27:203, 2006.
52. Jungnickel B et al.: Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. J Exp Med 191:395, 2000.
53. Re D et al.: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 23:6379, 2005.
54. Joos S et al.: Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. Blood 99:1381, 2002.
55. de Bruijn MF, Speck NA: Core-binding factors in hematopoiesis and immune function. Oncogene 23:4238, 2004.
56. Scaglioni PP, Pandolfi PP: The theory of APL revisited. Curr Top Microbiol Immunol 313:85, 2007.
57. Kelly LM et al.: PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. Proc Natl Acad Sci USA 99:8283, 2002.
58. Falini B et al.: Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. Blood 109:874, 2007.
59. Paschka P et al.: Adverse prognostic signifi cance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 24:3904, 2006.
60. Corey SJ et al.: Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. Nat Rev Cancer 7:118, 2007.
61. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 355:2452, 2006.
62. Levine RL et al.: Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer 7:673, 2007.
63. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia — advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 349:1451, 2003.
64. Mullighan CG et al.: BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. Nature 453:110, 2008.
65. Druker BJ et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355:2408, 2006.
66. Melo JV, Barnes DJ: Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nat Rev Cancer 7:441, 2007.
67. Vannucchi AM et al.: Clinical profile of homozygous JAK2 617V > F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Blood 110:840, 2007.

68. Patel RK et al.: Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 130:2031, 2006.
69. Jelinek J et al.: JAK2 mutation 1849G > T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. Blood 106:3370, 2005.
70. Annels NE et al.: Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. J Exp Med 197:1385, 2003.
71. Fleming MD et al.: Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 101:2473, 2003.

14

Болезни эритроцитов и геморрагические заболевания

Анемии 726
- Анемии вследствие кровопотери 727
- Гемолитические анемии 728
- Анемии вследствие нарушений эритропоэза 743

Полицитемия 756

Геморрагические заболевания 757
- Геморрагические заболевания, вызванные аномалиями сосудистой стенки 757
- Геморрагические заболевания, вызванные снижением количества тромбоцитов 758
- Геморрагические заболевания, вызванные нарушениями функции тромбоцитов 762
- Геморрагические заболевания, вызванные дефицитом факторов коагуляции 762
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766

В этой главе сначала будут рассмотрены болезни эритроцитов. Из этих заболеваний наиболее важными являются анемии, обусловленные патологией самих эритроцитов, чаще всего не связанные с неопластическими расстройствами. Далее следует обзор заболеваний крови, являющихся причинами основных геморрагических расстройств.

Анемии

Анемия — это уменьшение общего объема циркулирующих эритроцитов ниже нормы. При анемии снижается способность крови переносить кислород, что ведет к гипоксии тканей. На практике определить количество эритроцитов не так просто, и анемию обычно диагностируют, основываясь на снижении уровня *гематокрита* (отношение плотно осажденных эритроцитов к общему объему крови) и *концентрации гемоглобина* ниже нормы. Эти показатели коррелируют с количеством эритроцитов, за исключением случаев изменения объема плазмы вследствие задержки жидкости или дегидратации.

Существует множество различных классификаций анемий. Мы используем классификацию, в основе которой лежат механизмы возникновения анемий (табл. 14.1). Существует также клиническая классификация анемий в соответствии с нарушением морфологии са-

ТАБЛИЦА 14.1 Классификация анемий по механизму их возникновения

Механизм	Примеры патологических состояний
Кровопотеря	
Острая кровопотеря	Травма
Хроническая кровопотеря	Поражения желудочно-кишечного тракта, гинекологические нарушения*
Повышенная деструкция эритроцитов	
Наследственные генетические дефекты	
Дефекты мембраны эритроцитов	Наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз
Дефицит ферментов	
Дефицит ферментов гексозомонофосфатного пути	Дефицит G6PD, дефицит глутатионсинтетазы
Дефицит гликолитических энзимов	Дефицит пируваткиназы, дефицит гексокиназы
Аномалии гемоглобина	
Дефицит синтеза глобина	Синдромы талассемии
Структурно аномальные глобины (гемоглобинопатии)	Серповидно-клеточная анемия, нестабильный гемоглобин
Приобретенные генетические дефекты	
Дефицит гликопротеинов, связанных с фосфатидилинозитолом	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Деструкция, опосредованная антителами	Гемолитическая болезнь новорожденных (Rh-болезнь), трансфузионные реакции, лекарственно-индуцированные аутоиммунные заболевания
Механическая травма	
Микроангиопатические гемолитические анемии	Гемолитико-уремический синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Сердечный гемолиз	Пороки клапанов сердца
Повторяющаяся физическая травма	Продолжительная игра на ударных инструментах, марафонский бег, удары при занятиях карате
Инфекции эритроцитов	Малярия, бабезиоз
Токсические или химические повреждения	Клостридиальный сепсис, змеиные яды, отравление свинцом
Аномалии липидной мембраны	Абеталипопротеинемия, тяжелая гепатоцеллюлярная болезнь печени
Секвестрация эритроцитов	Гиперспленизм
Сниженный эритропоэз	
Наследственные генетические дефекты	
Дефекты, ведущие к снижению количества стволовых клеток	Анемия Фанкони, дефекты теломеразы
Дефекты, нарушающие созревание эритробластов	Синдромы талассемии
Пищевые дефициты	
Дефициты, нарушающие синтез ДНК	Дефицит B_{12} и фолиевой кислоты
Дефициты, нарушающие синтез гемоглобина	Железодефицитная анемия
Дефицит эритропоэтина	Почечная недостаточность, анемия при хронических болезнях
Иммуноопосредованное повреждение клеток-предшественников	Апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия
Секвестрация железа вследствие воспаления	Анемия при хронических болезнях
Первичные гемопоэтические неоплазии	Острая лейкемия, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные расстройства (*см.* главу 13)
Поражения, вытесняющие костный мозг	Метастазирующие опухоли, гранулематозные заболевания
Инфекции клеток-предшественников эритроцитов	Инфекция, вызванная парвовирусом B19
Неизвестные механизмы	Эндокринные расстройства, гепатоцеллюлярная болезнь печени

* Чаще всего причина анемии — дефицит железа, а не кровопотеря сама по себе.
G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

мих эритроцитов, часто с указанием причины этого явления, с учетом размеров эритроцитов (нормоциты, микроциты или макроциты), степени их насыщения гемоглобином, о чем свидетельствует цвет клеток (нормохромные или гипохромные), и их формы. *Микроцитарные гипохромные анемии* возникают в результате нарушений синтеза гемоглобина, тогда как *макроцитарные анемии* большей частью обусловлены нарушениями созревания эритроидных клеток-предшественников в костном мозге. *Нормоцитарные нормохромные анемии* имеют различное происхождение; в некоторых случаях причину можно определить, исследуя изменения формы эритроцитов (лучше всего путем визуального изучения мазков крови). При исследовании мазков также можно определить другие качественные показатели, однако для этого необходимо применение специальных методов в лабораториях. К наиболее важным характеристикам эритроцитов относятся:

- *средний объем клетки*, выражаемый в фемтолитрах (фл);
- *среднее содержание гемоглобина в клетке*, выражаемое в пикограммах (пг);
- *средняя концентрация гемоглобина в клетке* в данном объеме плотно осажденных эритроцитов, выражаемая в граммах на децилитр (г/дл);
- *ширина распределения эритроцитов* (коэффициент вариации объема эритроцитов).

Референсные значения показателей эритроцитов у взрослых людей представлены в табл. 14.2.

Независимо от причины достаточно тяжелая анемия характеризуется определенными клиническими признаками. Типичные симптомы — бледность, общая слабость, недомогание и повышенная утомляемость. Сниженное содержание кислорода в циркулирующей крови вызывает одышку даже при небольших физических усилиях. Гипоксия может вызвать жировые изменения в печени, миокарде и почках. Если такие изменения в миокарде достигают значительной степени, возникают сердечная недостаточность и тканевая гипоксия вследствие дефицита кислорода в крови. Иногда гипоксия миокарда проявляется в виде стенокардии, особенно на фоне болезни коронарных артерий. При острой кровопотере и шоке могут развиваться олигурия и анурия как результат гипоперфузии почек. Гипоксия центральной нервной системы способна вызвать головную боль, ухудшение зрения и обморок.

ТАБЛИЦА 14.2 Референсные значения показателей эритроцитов у взрослых*

Показатель	Мужчины	Женщины
Гемоглобин (г/дл)	13,6–17,2	12,0–15,0
Гематокрит (%)	39–49	33–43
Количество эритроцитов ($\times 10^6$/мкл)	4,3–5,9	3,5–5,0
Ретикулоциты (%)	0,5–1,5	
Средний объем клетки (фл)	82–96	
Среднее содержание гемоглобина в клетке (пг)	27–33	
Средняя концентрация гемоглобина в клетке (г/дл)	33–37	
Ширина распределения эритроцитов	11,5–14,5	

* Нормированные области значений в разных лабораториях варьируют. При оценке результатов следует пользоваться величинами, установленными в данной лаборатории.

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КРОВОПОТЕРИ

Острая кровопотеря

Острая кровопотеря — это быстрое снижение объема циркулирующей крови. Если оно значительно, то могут наступить сердечно-сосудистый коллапс, шок и смерть. Клиническая картина зависит от скорости кровотечения, а также от того, какое это кровотечение — наружное или внутреннее. Если кровотечение быстро остановлено, объем крови восстанавливается за счет поступления в сосудистую систему жидкости из интерстициального компартмента. Приток жидкости приводит к разжижению крови и снижению уровня гематокрита. Уменьшение оксигенации индуцирует повышенную секрецию почками эритропоэтина, стимулирующего пролиферацию коммитированных эритроидных клеток-предшественников (колониеобразующих единиц эритроцитов) в костном мозге (*см.* рис. 13.1). Необходимо ≈ 5 сут, чтобы потомки этих колониеобразующих единиц эритроцитов созрели и появились в периферической крови как новообразованные эритроциты (ретикулоциты). Если эритроциты попадают в ткани, то железо из гемоглобина используется повторно, тогда как в случае кровоизлияния в кишечник или наружного кровотечения возможен дефицит железа, который может воспрепятствовать восстановлению нормального количества эритроцитов.

В результате значительного кровотечения происходят изменения, относящиеся не только к эритроцитам, но также к лейкоцитам и тромбоцитам. Если кровотечение достаточно массивное, чтобы вызвать падение кровяного давления, компенсаторное высвобождение адренергических гормонов мобилизует гранулоциты из внутрисосудистого маргинального пула и возникает *лейкоцитоз* (*см.* рис. 13.2). Первоначально эритроциты выглядят нормальными по величине и цвету (нормоцитарные нормохромные). Однако по мере возрастания их продукции в костном мозге резко повышается количество ретикулоцитов (*ретикулоцитоз*), достигающее 10–15% через 7 сут. Ретикулоциты больше нормальных эритроцитов по размеру (макроциты), имеют сине-красную полихроматофильную цитоплазму. Восстановление организма в ранние сроки после кровопотери часто сопровождается *тромбоцитозом*, возникающим в результате повышенной продукции тромбоцитов.

Хроническая кровопотеря

Хроническая кровопотеря приводит к анемии только в тех случаях, когда скорость кровопотери превышает регенеративную способность костного мозга или истощаются запасы железа (*железодефицитная анемия*; *см.* далее).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии имеют следующие общие признаки:

- преждевременное разрушение эритроцитов и уменьшение продолжительности их жизни ниже нормы в 120 сут;
- повышенный уровень эритропоэтина и компенсаторное усиление эритропоэза;
- накопление продуктов деградации гемоглобина, который высвобождается при разрушении эритроцитов.

Физиологическое разрушение старых эритроцитов происходит в мононуклеарных фагоцитах, в изобилии содержащихся в селезенке, печени и костном мозге. По-видимому, этот процесс индуцируют изменения поверхностных белков эритроцитов, связанные с их возрастом, в результате происходят распознавание и фагоцитоз эритроцитов [1]. При большинстве гемолитических анемий преждевременная деструкция эритроцитов осуществляется также внутри фагоцитов. Этот процесс называют *внесосудистым гемолизом*. Если этот процесс длится достаточного долго, он приводит к гиперплазии фагоцитов, проявляющейся *спленомегалией*.

В целом внесосудистый гемолиз обусловлен изменениями, снижающими способность эритроцитов к деформации. Эритроциты должны обладать свойством существенно изменять свою форму, чтобы успешно перемещаться в селезеночных синусоидах. Снижение этой способности затрудняет перемещение эритроцитов, что приводит к их секвестрации и фагоцитозу в селезеночных тяжах. Основные клинические признаки внесосудистого гемолиза (независимо от механизма): (1) анемия; (2) спленомегалия; (3) желтуха.

Некоторое количество гемоглобина всегда высвобождается из фагоцитов в неизмененном виде, что вызывает ту или иную степень снижения содержания в плазме гаптоглобина — α_2-глобулина, связывающего свободный гемоглобин и предотвращающего его экскрецию с мочой. Поскольку значительная часть эритроцитов разрушается в селезенке, спленэктомия у пациентов с внесосудистым гемолизом оказывает благоприятное влияние на купирование анемии.

Реже наблюдается *внутрисосудистый гемолиз*. Он может быть обусловлен механическим повреждением эритроцитов, связыванием системы комплемента, внутриклеточными паразитами (например, при малярии, вызванной *P. falciparum*; *см.* главу 8) или экзогенными токсическими факторами. Причинами механического повреждения также могут быть травма, обусловленная патологией клапанов сердца, тромботическое сужение микрососудистого ложа или повторяющаяся травма (например, марафонский бег и продолжительная игра на ударных инструментах, таких как бонго). Связывание системы комплемента происходит в различных ситуациях, когда антитела распознают антигены эритроцитов и связываются с ними. Примером токсического повреждения может служить сепсис, вызванный клостридиями, с высвобождением ферментов, расщепляющих мембрану эритроцитов. Основные клинические признаки внутрисосудистого гемолиза (независимо от вида механизма): (1) анемия; (2) гемоглобинемия; (3) гемоглобинурия; (4) гемосидеринурия; (5) желтуха.

Высвобождаемый из лизированных эритроцитов в большом количестве свободный гемоглобин быстро связывается с гаптоглобином, образуя комплекс, который захватывают мононуклеарные фагоциты. Как только запасы гаптоглобина в сыворотке истощаются, свободный гемоглобин окисляется в метгемоглобин, имеющий коричневый цвет. Клетки проксимальных почечных канальцев реабсорбируют и катаболизируют бóльшую часть отфильтрованного гемоглобина и метгемоглобина, однако некоторое количество теряется с мочой, придавая ей красно-коричневый цвет. Железо, высвобождающееся из гемоглобина, может накапливаться в клетках почечных канальцев, вызывая развитие почечного гемосидероза. Одновременно с этим группы гема, выделяющиеся из комплексов гемоглобин–гаптоглобин, катаболизируются в мононуклеарных фагоцитах, превращаясь в билирубин, и развивается желтуха. В отличие от внесосудистого гемолиза спленомегалия не наблюдается.

При неосложненных гемолитических анемиях всех типов избыточный билирубин в сыворотке находится в неконъюгированном состоянии. Уровень гипербилирубинемии зависит от функциональной способности печени и степени гемолиза. Если печень функционирует нормально, желтуха редко бывает тяжелой. Избыток билирубина экскретируется печенью в желудочно-кишечный тракт, где происходят повышенное образование уробилина и его экскреция с фекалиями (*см.* главу 18); в этих условиях из пигментов гема часто образуются желчные камни.

Морфология. Независимо от причины и типа гемолитической анемии происходят определенные изменения. Анемия и сниженное напряжение кислорода в тканях индуцируют продукцию эритропоэтина, что стимулирует эритроидную дифференцировку и приводит к увеличению количества эритроидных клеток-предшественников (нормобластов) в костном мозге (рис. 14.1). Компенсаторное усиление эритропоэза приводит к *выраженному ретикулоцитозу в периферической крови*. Фагоцитоз эритроцитов ведет к *гемосидерозу*, особенно интенсивному в селезенке, печени и костном мозге. Если анемия достаточно тяжелая, наблюдается *экстрамедуллярный гемопоэз* в печени, селезенке и лимфоузлах. В случае хронического гемолиза повышенная экскреция билирубина с желчью способствует образованию пигментных желчных камней (*холелитиаз*).

Гемолитические анемии можно классифицировать по-различному, мы их классифицируем соответственно механизму возникновения (*см.* табл. 14.1). Далее

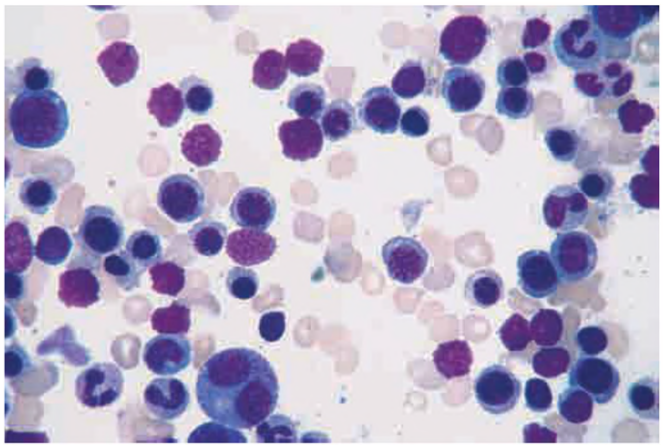


РИС. 14.1 Гемолитическая анемия (мазок костного мозга). В костном мозге значительно повышено количество зрелых эритроидных клеток-предшественников (нормобластов) [предоставлено Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

будут описаны основные наследственные формы гемолитической анемии, а затем — приобретенные формы, встречающиеся наиболее часто или представляющие особый патофизиологический интерес.

Наследственный сфероцитоз

Это наследственное заболевание обусловлено внутренними нарушениями скелета мембраны эритроцитов. Эти дефекты придают эритроцитам сфероидную форму, снижают их способность к деформации и делают восприимчивыми к секвестрации и деструкции в селезенке [2]. Наиболее распространен наследственный сфероцитоз в Северной Европе (1 случай на 5000 человек). В 75% случаев обнаруживается аутосомно-доминантный тип наследования. Остальные пациенты имеют более тяжелую форму заболевания, обычно обусловленную наследованием двух различных дефектов (состояние, известное как *комбинированная гетерозиготность*).

Патогенез. Эластичность и стойкость нормальных эритроцитов обусловлены физико-химическими свойствами специализированного скелета мембраны (рис. 14.2), тесно прилегающего к внутренней поверхности плазматической мембраны. Его главный белковый компонент, спектрин, состоит из двух полипептидных цепей, α и β, образующих переплетенный (спиральный) гибкий гетеродимер. «Головные» области димеров спектрина связываются между собой и образуют тетрамеры, тогда как «хвосты» связываются с олигомерами актина. Каждый олигомер актина может связывать множество тетрамеров спектрина, тем самым образуя двухмерный спектрин-актиновый скелет, соединяющийся с клеточной мембраной двумя отдельными связями: *первая*, создаваемая белками анкирином и полосой 4.2, связывает спектрин с трансмембранным ионным транспортером — полосой 3; *вторая*, включающая белок 4.1, связывает «хвост» спектрина с другим трансмембранным белком — гликофорином А.

Наследственный сфероцитоз вызывают различные мутации, приводящие к нарушениям скелета мембраны. В результате возникших изменений продолжительность жизни эритроцитов уменьшается в среднем до 10–20 сут (вместо 120 сут в норме). Патогенные мутации чаще всего затрагивают анкирин, полосу 3, спектрин или полосу 4.2, т.е. белки, участвующие в первом связующем взаимодействии. По всей видимости, этот комплекс особенно важен для стабилизации липидного бислоя. Большинство мутаций приводят к сдвигу рамки считывания или преждевременному стоп-кодону, в результате мутировавший аллель становится неспособным к продукции любого белка. Дефект синтеза белка препятствует сборке скелета мембраны, в связи с чем снижается плотность его компонентов. Очевидно, что комбинированная гетерозиготность по двум дефектным аллелям вызывает более тяжелое нарушение скелета мембраны. Молодые эритроциты при наследственном сфероцитозе имеют нормальную форму, однако нарушение скелета мембраны уменьшает стабильность липидного бислоя, что приводит к

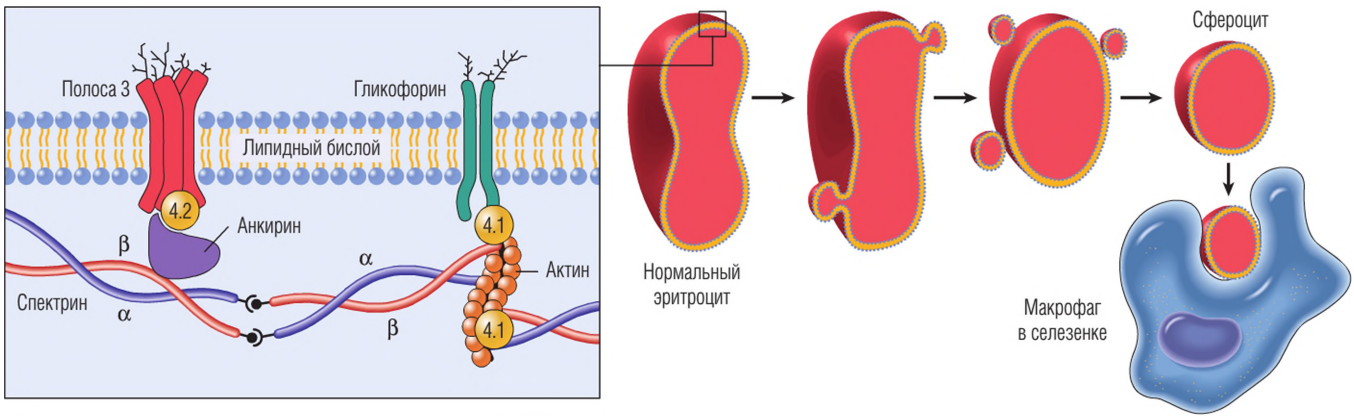


РИС. 14.2 Роль скелета мембраны эритроцитов при наследственном сфероцитозе. Слева — нормальное взаимодействие основных белков скелета мембраны эритроцитов. Различные мутации спектрина (его α- и β-цепей), анкирина, полосы 4.2 и полосы 3 ослабляют взаимодействие между этими белками, вызывая утрату фрагментов мембраны эритроцитов. Чтобы компенсировать изменения соотношения между площадью поверхности и объемом, эритроциты становятся сферичными. Сфероциты обладают сниженной способностью к деформации по сравнению с нормальными эритроцитами, поэтому задерживаются в селезеночных тяжах, где их фагоцитируют макрофаги.

утрате фрагментов мембраны по мере старения эритроцитов, находящихся в кровотоке. Отсутствие воздействия мембраны на цитоплазму приводит к установлению минимально возможного диаметра клеток для данного объема, т.е. эритроциты становятся сферичными (*сфероциты*).

Благоприятные эффекты спленэктомии доказывают важную роль селезенки в преждевременной гибели эритроцитов. Нормальные эритроциты сильно деформируются, покидая тяжи Бильрота, чтобы проникнуть в синусоиды. Сфероциты из-за своей формы и сниженной способности к деформации задерживаются в селезеночных тяжах, где служат мишенью для фагоцитов. Существующая в селезенке среда до некоторой степени усиливает тенденцию эритроцитов при наследственном сфероцитозе к потере через мембрану ионов калия и воды. Этому, вероятно, также способствуют продолжительный застой эритроцитов в селезенке (*эритростаз*), истощение запасов глюкозы и падение pH в эритроцитах (рис. 14.3). После спленэктомии сфероцитоз персистирует, однако анемия корригируется.

Морфология. Наиболее специфический морфологический признак — сфероцитоз, определяемый в мазках по наличию аномально малых гиперхромных эритроцитов, у которых отсутствует просветление в центре (рис. 14.4). Сфероциты — отличительный, но не патогномоничный признак наследственного сфероцитоза, т.к. сфероциты могут быть и при аутоиммунной гемолитической анемии. Другие признаки наследственного сфероцитоза являются общими для всех гемолитических анемий: ретикулоцитоз, эритроидная гиперплазия костного мозга, гемосидероз и слабая желтуха. Холелитиаз встречается у 40–50% взрослых больных. Характерно умеренное увеличение селезенки (500–1000 г); при некоторых других гемолитических анемиях селезенка увеличена в большей степени. Спленомегалия возникает вследствие застоя в тяжах Бильрота и увеличения количества фагоцитов, необходимых для удаления сфероцитов.

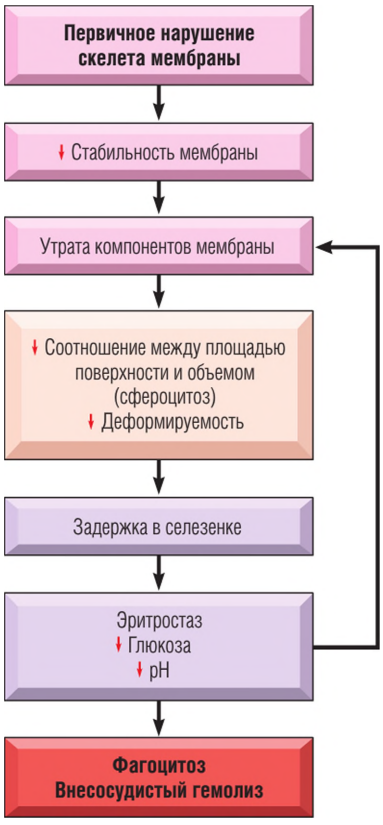


РИС. 14.3 Патофизиология наследственного сфероцитоза.

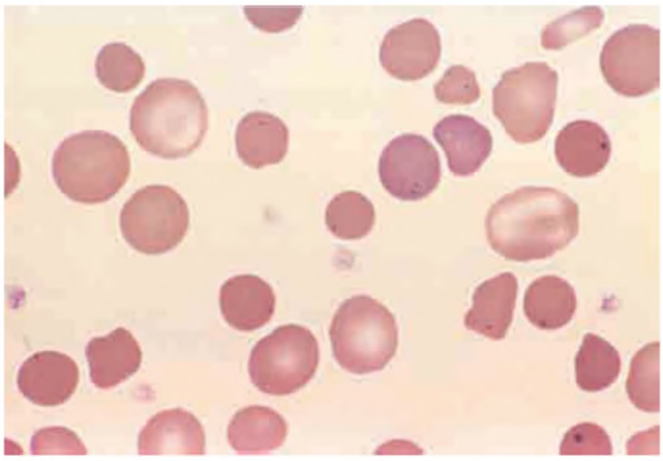


РИС. 14.4 Наследственный сфероцитоз (мазок периферической крови пациента с отсутствием селезенки). Обратите внимание на анизоцитоз и несколько более темные, чем другие клетки, сфероциты с отсутствием просветления в центре. В эритроцитах присутствуют также тельца Хауэлла–Жолли (мелкие темные остатки ядра) [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Клинические признаки. Диагноз ставят на основе семейного анамнеза, результатов гематологического исследования и лабораторных данных. У ≈ 65% пациентов эритроциты обладают аномальной чувствительностью к осмотическому лизису при инкубации в гипотонических солевых растворах, когда происходит приток воды в сфероциты, у которых ограниченна способность к растяжению. Эритроциты при наследственном сфероцитозе имеют также повышенную среднюю концентрацию гемоглобина вследствие дегидратации, вызванной потерей калия и воды.

Характерные клинические признаки наследственного сфероцитоза — анемия, спленомегалия и желтуха. Тяжесть наследственного сфероцитоза значительно варьирует. В очень небольшом количестве случаев (главным образом при комбинированной гетерозиготности) заболевание обнаруживают уже при рождении и проводят обменную гемотрансфузию. У 20–30% пациентов болезнь протекает столь малозаметно, что ее можно считать практически бессимптомной. В этих случаях снижение выживаемости эритроцитов легко компенсируется повышением эритропоэза. Однако у большинства пациентов компенсаторные изменения оказываются недостаточными и развивается хроническая гемолитическая анемия от небольшой до умеренной степени тяжести.

В целом стабильное течение заболевания иногда прерывается *апластическими кризами*, обычно прово-

цируемыми парвовирусной инфекцией. Парвовирус инфицирует и убивает клетки-предшественники эритроцитов, останавливая продукцию эритроцитов, пока не разовьется эффективный иммунный ответ (обычно через 1–2 нед). Вследствие сниженной продолжительности жизни эритроцитов при наследственном сфероцитозе прекращение эритропоэза даже на короткий срок приводит к внезапному утяжелению анемии. В этой ситуации может стать необходимой поддерживающая гемотрансфузия, пока иммунная система не справится с инфекцией.

Гемолитические кризы происходят под влиянием интеркуррентных процессов, усиливающих разрушение эритроцитов в селезенке (например, при инфекционном мононуклеозе). Клинически гемолитические кризы менее значимы, чем апластические.

Наличие желчных камней, обнаруживаемых у многих пациентов, также сопровождается симптомами. Методом лечения анемии и ее осложнений является спленэктомия, однако она сопряжена с риском развития сепсиса.

Гемолитическая анемия, обусловленная нарушениями функции ферментов эритроцитов

Эритроциты чувствительны к повреждениям, вызываемым экзо- и эндогенными оксидантами. Дефицит ферментов гексозомонофосфатного пути или метаболизма глутатиона снижает способность эритроцитов защищать себя от оксидантов, что приводит к гемолизу. Наиболее важное из этих нарушений — наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD). G6PD восстанавливает никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP) до NADPH, окисляя глюкозо-6-фосфат (рис. 14.5). Затем NADPH выполняет роль восстанавливающего эквивалента, необходимого для превращения окисленного глутатиона в восстановленный глутатион, который создает защиту от окислительного повреждения, катализируя расщепление таких агентов, как пероксид водорода (H_2O_2) (*см.* главу 1).

Дефицит G6PD ассоциируется с рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой типом наследования, подвергающим мужчин наивысшему риску развития симптоматического заболевания. Известно несколько сотен генетических вариантов G6PD, однако большинство из них клинически незначимы. Лишь два варианта — $G6PD^-$ и так называемый средиземноморский тип G6PD — вызывают клинически значимые гемолитические анемии. $G6PD^-$ присутствует у ≈ 10% лиц с темным цветом кожи; средиземноморский тип G6PD преобладает на Среднем Востоке. Предполагается, что высокая частота этих вариантов G6PD обусловлена защитной функцией этого фермента от малярии, вызываемой *P. falciparum* [3].

Варианты G6PD, ассоциированные с гемолизом, характеризуются дефектами свертывания молекул белка, делая его более чувствительным к протеолитической деградации. По сравнению с наиболее часто встречающимся нормальным вариантом G6PD В периоды полужизни $G6PD^-$ умеренно снижен, а в случае средиземноморского типа изменение периода полужизни G6PD более значительно. Поскольку зрелые эритроциты не синтезируют новых белков, ферментативная активность $G6PD^-$ или средиземноморского типа G6PD быстро снижается до уровня, неспособного защитить эритроциты от оксидантного стресса по мере их старения. Таким образом, старые эритроциты более подвержены гемолизу по сравнению с молодыми эритроцитами.

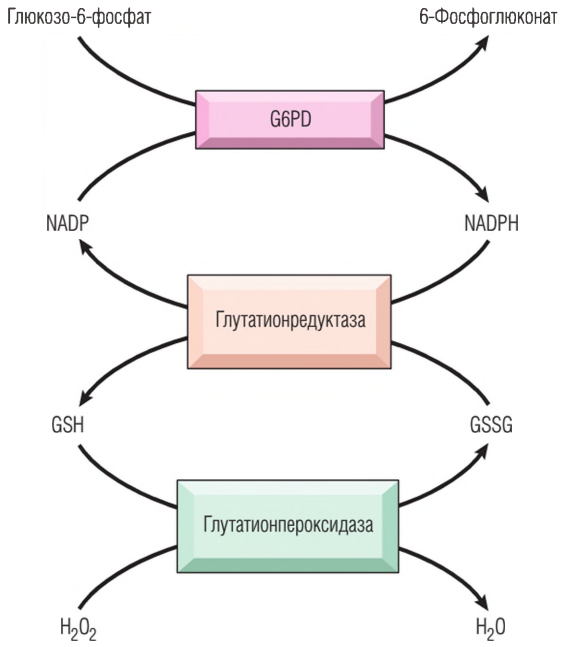


РИС. 14.5 Роль глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) в защите от окислительного повреждения. Удаление пероксида водорода (H_2O_2), потенциального оксиданта, зависит от присутствия восстановленного глутатиона (GSH), образующегося в результате действия восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH). Синтез NADPH зависит от активности G6PD. GSSG — окисленный глутатион; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Эпизодический гемолиз, характерный для дефицита G6PD, возникает в результате воздействия факторов, образующихся при оксидантном стрессе. Наиболее частым индуктором служат *инфекции*, при которых активированные лейкоциты образуют АФК. Вызвать гемолиз способны многие инфекции, особенно вирусный гепатит, пневмония и брюшной тиф. Другими индукторами являются *лекарственные средства* и некоторые *пищевые продукты*. Лекарства-оксиданты многочисленны и включают противомалярийные средства (например, примахин и хлорохин), сульфонамиды, нитрофурантоины и др. Некоторые лекарственные средства вызывают гемолиз только у лиц со средиземноморским типом G6PD. Из пищевых продуктов наиболее часто индукторами гемолиза являются конские бобы (*Vicia faba*), при переваривании которых образуются оксиданты. *Фавизм* — эндемичное заболевание для стран Средиземноморского бассейна, Среднего Востока и районов Африки, где конские бобы употребляют в пищу. В отсутствие инфекции или известных

факторов окружающей среды дефицит G6PD иногда принимает форму желтухи новорожденных или хронической гемолитической анемии легкой степени.

У лиц с дефицитом G6PD оксиданты вызывают как внутрисосудистый, так и внесосудистый гемолиз. Воздействие высоких доз оксидантов на эритроциты с дефицитом G6PD приводит к перекрестному связыванию реактивных сульфгидрильных групп цепей глобина, которые денатурируют и образуют мембраносвязанные преципитаты, известные как *тельца Хайнца*. Эти тельца выглядят темными включениями в эритроцитах, окрашенных кристаллвиолетом (рис. 14.6). Тельца Хайнца могут повредить мембрану в такой степени, что происходит внутрисосудистый гемолиз. Менее серьезные повреждения мембраны приводят к снижению способности эритроцитов к деформации. Когда имеющие включения эритроциты проходят через селезеночные тяжи, макрофаги «выкусывают» тельца Хайнца. В результате повреждения мембраны клетки приобретают характерную аномальную форму (*см.* рис. 14.6). Менее поврежденные клетки (с утратой поверхностного участка мембраны) способны восстановить свою форму до сферической. И «надкушенные» клетки, и сфероциты задерживаются в селезеночных тяжах и быстро захватываются фагоцитами.

Острый внутрисосудистый гемолиз, проявляющийся анемией, гемоглобинемией и гемоглобинурией, обычно манифестирует у лиц с дефицитом G6PD через 2–3 сут после воздействия оксидантов. Наблюдается тенденция к более сильному гемолизу у лиц со средиземноморским типом G6PD. Поскольку гемолиз касается только более старых эритроцитов, он является *самокупирующимся*, т.е. прекращается, как только остаются лишь молодые эритроциты, содержащие достаточное количество G6PD (даже если продолжается воздействие вещества, индуцирующего гемолиз). О фазе восстановления свидетельствует ретикулоцитоз. Поскольку эпизоды гемолиза, связанные с дефицитом G6PD, происходят лишь время от времени, признаки хронической гемолитической анемии (спленомегалия, холелитиаз) отсутствуют.

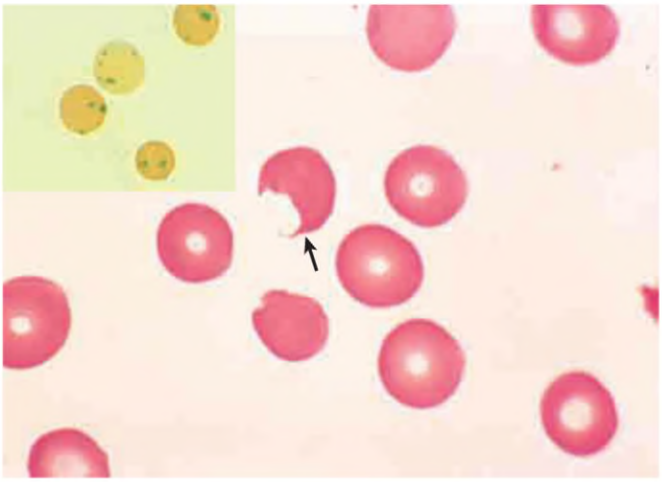


РИС. 14.6 Эффекты воздействия оксидантов на эритроциты при дефиците G6PD (мазок периферической крови). *Врезка*: эритроциты с преципитатами денатурированного глобина (тельца Хайнца), выявляемые с помощью суправитального окрашивания. Поскольку макрофаги в селезенке «выкусывают» эти включения, образуются «надкушенные» клетки (*стрелка*) [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия представляет собой довольно частую наследственную гемоглобинопатию, возникающую в основном у лиц с темным цветом кожи. Известно несколько сотен различных гемоглобинопатий, обусловленных мутациями генов глобина, но заслуживают обсуждения лишь те, которые ассоциируются с серповидно-клеточной анемией. Напомним, что гемоглобин (Hb) является тетрамерным белком, состоящим из двух пар цепей глобина, каждая из которых имеет свою группу гема. Нормальные зрелые эритроциты содержат главным образом гемоглобин A (HbA; $\alpha_2\beta_2$), а также некоторое количество гемоглобина A_2 (HbA_2; $\alpha_2\delta_2$) и фетального гемоглобина (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). Серповидно-клеточная анемия возникает в результате точечной мутации в кодоне 6 гена β-глобина, приводящей к замене остатка глутамата остатком валина. За развитие заболевания ответственны измененные физико-химические свойства образующегося гемоглобина S (HbS; $\alpha_2\beta^s{}_2$).

Около 8–10% лиц с темным цветом кожи гетерозиготны по HbS (в США ≈ 2 млн человек). Это в основном бессимптомное состояние, известное как *признак серповидно-клеточности*. Дети двух гетерозигот имеют шанс 1 : 4 родиться гомозиготами по данной мутации, т.е. с симптоматической серповидно-клеточной анемией. У таких индивидов почти весь гемоглобин в эритроцитах является HbS. В США насчитывают ≈ 70 тыс. лиц с серповидно-клеточной анемией. В некоторых популяциях в Африке число гетерозигот достигает 30%. Вероятно, столь высокие цифры являются следствием защиты, создаваемой HbS от малярии, вызываемой *P. falciparum* [3].

Патогенез. Молекулы HbS полимеризуются при деоксигенации. По мере образования агрегатов HbS цитозоль эритроцитов сначала превращается из свободно текущей жидкости в вязкий гель. При продолжающейся деоксигенации агрегаты HbS формируют в эритроцитах длинные, похожие на иглы волокна, вследствие чего образуются серповидные или похожие на листья падуба (остролиста) эритроциты.

Присутствие HbS лежит в основе главных патологических проявлений серповидно-клеточной анемии: (1) хронического гемолиза; (2) окклюзии микрососудов; (3) повреждения тканей. На скорость развития и тяжесть заболевания влияют различные факторы:

- *взаимодействие HbS с другими типами гемоглобина в эритроците*. У гетерозигот с признаком серповидно-клеточности ≈ 40% гемоглобина представлено HbS, а оставшаяся часть — HbA, который препятствует полимеризации HbS. В результате эритроциты у гетерозигот не являются серповидными, исключая состояние глубокой

гипоксии. HbF ингибирует полимеризацию HbS в еще большей степени, чем HbA, поэтому у детей симптомы не наблюдаются до возраста 5–6 мес, когда наступает естественное падение уровня HbF. Однако у некоторых индивидов уровень экспрессии HbF остается достаточно высоким — состояние, известное как *наследственная персистенция HbF*. У таких пациентов серповидно-клеточная анемия гораздо менее тяжелая. Существует и другой вариант гемоглобина — HbC, у которого лизин замещен глутамином в позиции 6 аминокислотной последовательности гена β-глобина. В эритроцитах с HbSC содержание HbS составляет 50% по сравнению с 40% HbS в эритроцитах с HbAS. Кроме того, эритроциты с HbSC имеют тенденцию утрачивать соли и воду и становиться дегидратированными, что повышает внутриклеточную концентрацию HbS. Оба эти фактора усиливают тенденцию к полимеризации HbS. Вследствие этого у лиц с HbSC развивается симптоматическое серповидно-клеточное расстройство (*гемоглобинопатия HbSC*), менее тяжелое, чем серповидно-клеточная анемия. Примерно 1 из 1250 человек имеет гемоглобинопатию HbSC. Около 2–3% лиц с темным цветом кожи гетерозиготны по HbC и не имеют симптомов;

- *средняя концентрация гемоглобина в эритроците*. Более высокие концентрации HbS повышают вероятность агрегации и полимеризации во время деоксигенации. Так, дегидратация, увеличивающая среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, облегчает образование серповидных эритроцитов. И наоборот, условия, снижающие среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, уменьшают тяжесть заболевания. Это происходит, когда индивид гомозиготен по HbS, но также одновременно присутствует α-талассемия, снижающая синтез Hb, что приводит к более мягкому течению серповидно-клеточной анемии;
- *внутриклеточный pH*. Снижение pH уменьшает аффинность гемоглобина к кислороду, тем самым увеличивая фракцию деоксигенированного HbS при любом уровне напряжения кислорода и усиливая тенденцию к образованию серповидных форм;
- *время перехода эритроцитов по микрососудам*. Как будет указано далее, значительная часть патологических явлений при серповидно-клеточной анемии обусловлена микрососудистой окклюзией, вызванной серповидными эритроцитами. Время перемещения клеток в нормальных микрососудах слишком мало для значительной агрегации деоксигенированного HbS, поэтому образование серповидных форм идет там, где переход совершается медленно, — в нормальной селезенке и костном мозге (которые в результате этого существенно повреждаются при серповидно-клеточной анемии), а также в сосудистом ложе на фоне воспаления. Как было сказано в главе 2, ток крови через воспаленные ткани замедляется вследствие адгезии эритроцитов и лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам и выхода жидкости через сосуды с повышенной проницаемостью в результате воспаления. Вследствие этого сосудистое ложе склонно к формированию серповидных форм и окклюзии. Серповидные эритроциты могут усиленно экспрессировать некоторые молекулы адгезии, участвующие в связывании с эндотелиальными клетками [4–6]. Есть также данные о том, что серповидные эритроциты способны в определенной степени активировать эндотелий [7], что может содействовать адгезии эритроцитов и гранулоцитов, гипоксии, индуцированной окклюзией сосудов, и другим изменениям.

Образование серповидных форм обусловлено кумулятивным повреждением эритроцитов разными механизмами. По мере усиления полимеризации HbS выпячиваются через скелет мембраны из клетки, покрытой только липидным бислоем. Это серьезное нарушение скелета мембраны вызывает приток Ca^{2+}, индуцирующих перекрестное связывание мембранных белков и активирующих ионные каналы, через которые происходит отток K^+ и воды. В случае повторных эпизодов болезни эритроциты становятся все более дегидратированными, плотными и ригидными (рис. 14.7). В итоге наиболее поврежденные клетки превра-

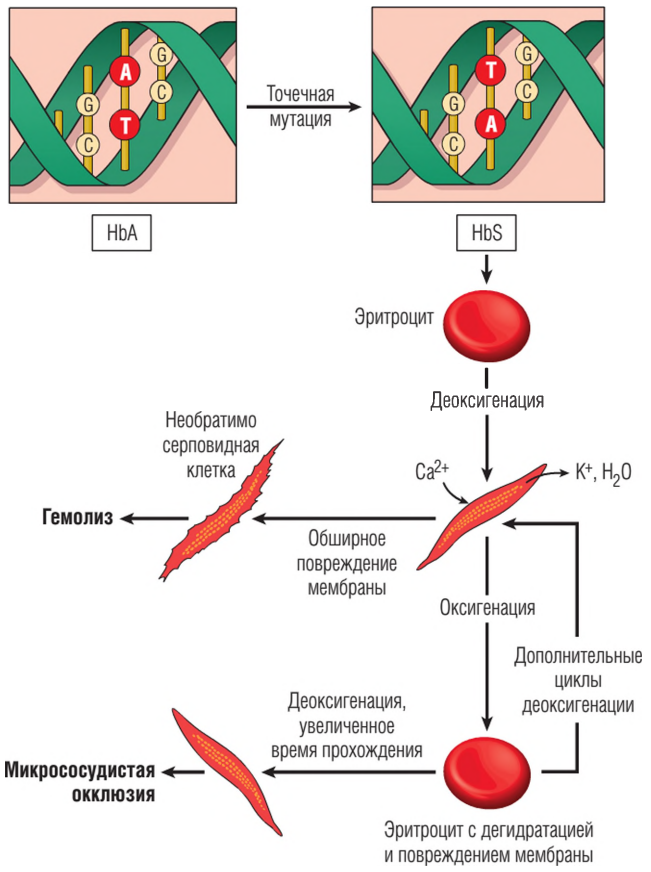


РИС. 14.7 Патофизиология серповидно-клеточной анемии. Hb — гемоглобин.

щаются в необратимо серповидные эритроциты (сохраняющие серповидную форму даже при полной оксигенации). Тяжесть гемолиза коррелирует с процентом необратимо серповидных эритроцитов, которые быстро секвестрируются и удаляются мононуклеарными фагоцитами (внесосудистый гемолиз). Серповидные эритроциты также нестойки при механических воздействиях, что приводит к внутрисосудистому гемолизу определенной степени.

Патогенез микрососудистой окклюзии, ответственной за наиболее серьезные клинические проявления, менее изучен. Микрососудистая окклюзия не связана с количеством необратимо серповидных эритроцитов в крови, а может зависеть от ультраструктурных повреждений мембраны эритроцитов и других факторов, в частности воспаления, замедляющего или останавливающего перемещение эритроцитов через микрососудистое ложе (*см.* рис. 14.7). Как указано ранее, серповидные эритроциты экспрессируют более высокий, чем в норме, уровень молекул адгезии и обладают адгезивными свойствами. Медиаторы, высвобождаемые гранулоцитами в ходе воспалительной реакции, повышают экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками (*см.* главу 2) и еще больше усиливают тенденцию эритроцитов задерживаться во время перехода по микрососудам. О возможной роли воспалительных клеток свидетельствует тот факт, что количество лейкоцитов коррелирует с частотой вазоокклюзионных кризов (*см.* далее) и других проявлений повреждений тканей. Застой эритроцитов в воспаленном сосудистом ложе приводит к длительному снижению напряжения кислорода, образованию серповидных форм и микрососудистой окклюзии. Начинается цепь событий, создающих порочный круг: образование серповидных эритроцитов, обструкция, гипоксия и дальнейшее формирование серповидных эритроцитов.

Снижение уровня оксида азота (NO) также играет определенную роль в сосудистой окклюзии. Свободный гемоглобин, высвобождаемый из лизированных серповидных эритроцитов, может связывать и инактивировать NO, обладающий свойствами сильного вазодилататора и ингибитора агрегации тромбоцитов. Снижение уровня NO повышает сосудистый тонус (происходит сужение сосудов) и усиливает агрегацию тромбоцитов. Оба эффекта способствуют стазу, формированию серповидных эритроцитов и тромбозу (в некоторых случаях).

Морфология. При полностью развившейся серповидно-клеточной анемии в периферической крови обнаруживаются значительное количество серповидных клеток, ретикулоцитоз и клетки-мишени (названные так потому, что гемоглобин скапливается в центре клеток), образующиеся в результате дегидратации эритроцитов (рис. 14.8). В некоторых эритроцитах также присутствуют тельца Хауэлла–Жолли (мелкие темные остатки ядра) вследствие аспления (*см.* далее). Костный мозг гиперпластичный в результате компенсаторной эритроидной гиперплазии. Экспансия костного мозга приводит к костной резорбции и вторичному остеогенезу, что проявляется деформациями костей черепа. Также возможен экстрамедуллярный гемопоэз. Повышенное расщепление гемоглобина способно вызвать образование пигментных желчных камней и гипербилирубинемию.

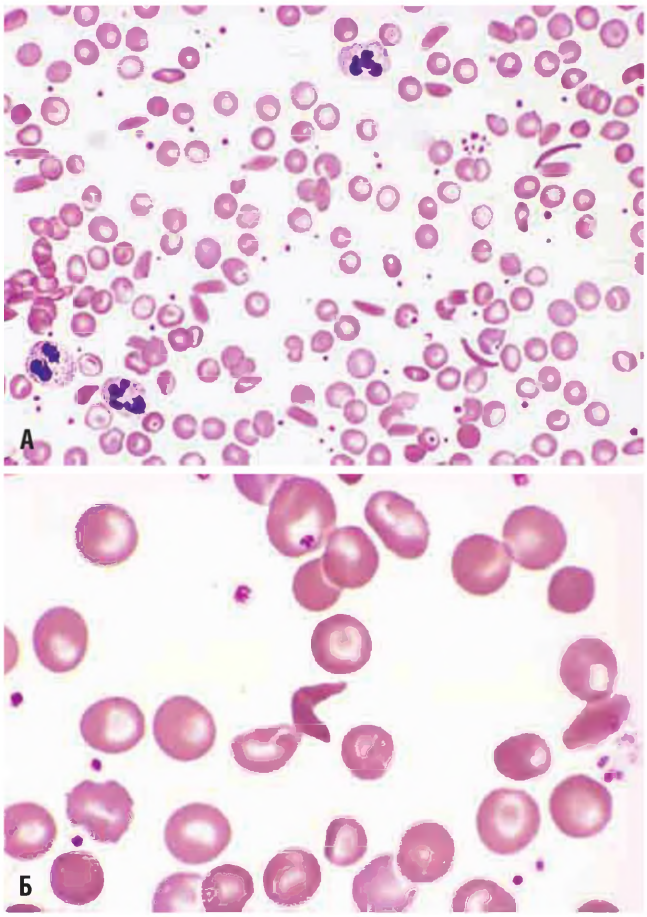


РИС. 14.8 Серповидно-клеточная анемия (мазок периферической крови). **(А)** При малом увеличении видны серповидные клетки, анизоцитоз и пойкилоцитоз. **(Б)** При большом увеличении можно видеть в центре необратимо серповидную клетку [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

В раннем детстве селезенка увеличивается до 500 г вследствие застоя крови в красной пульпе, обусловленного накоплением серповидных эритроцитов в тяжах и синусоидах (рис. 14.9). Однако со временем хронический стаз эритроцитов приводит к инфарктам селезенки, фиброзу и прогрессирующему сморщиванию органа, и уже в подростковом возрасте или у молодых взрослых от селезенки остается лишь незначительное количество фиброзной ткани. Этот процесс носит название *аутоспленэктомии* (рис. 14.10). Инфаркты, обусловленные сосудистыми окклюзиями, могут происходит во многих других тканях, включая кости, головной мозг, почки, печень, сетчатку глаза и сосуды легких (в последнем случае иногда развивается легочное сердце). У взрослых пациентов застой крови в сосудах подкожно-жировой ткани часто приводит к образованию язв нижних конечностей, у детей это осложнение наблюдается очень редко.

Клинические признаки. Серповидно-клеточная анемия вызывает умеренно тяжелую гемолитическую анемию (уровень гематокрита 18–30%), ассоциированную с ретикулоцитозом, гипербилирубинемией и

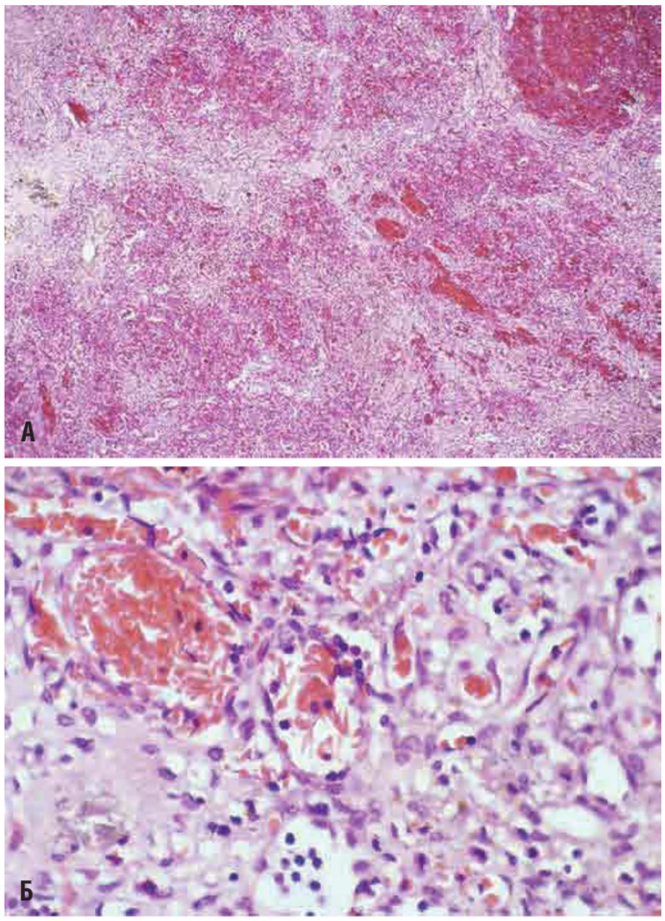


РИС. 14.9 **(А)** Селезенка при серповидно-клеточной анемии (малое увеличение). Тяжи красной пульпы и синусоиды заметно застойны; между районами застоя видны светлые участки фиброза, возникшего в результате ишемического повреждения. **(Б)** При большом увеличении видны расширенные селезеночные синусоиды, заполненные серповидными эритроцитами [предоставлено Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

РИС. 14.10 Аутоспленэктомия при серповидно-клеточной анемии [предоставлено Dr. Dennis Burns and Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

присутствием серповидных эритроцитов. Течение заболевания прерывается разнообразными *вазоокклюзионными кризами* (*болевыми кризами*), которые представляют собой эпизоды гипоксического повреждения и некроза, вызывающие сильную боль в пораженной области. Пусковым стимулом могут быть инфекция, дегидратация и ацидоз (все эти факторы способствуют образованию серповидных эритроцитов), однако в большинстве случаев причину установить не удается. Объектом поражения в основном служат кости, легкие, печень, головной мозг, селезенка и пенис. У детей очень часто отмечаются костные вазоокклюзионные кризы, которые нередко трудно отличить от проявлений острого остеомиелита. Поражение часто проявляется в виде синдрома «кисть–стопа» (дактилит костей стоп и/или кистей). *Острый грудной синдром* — особенно опасный тип вазоокклюзионного криза, поражающего легкие. Обычно отмечаются лихорадка, кашель и легочные инфильтраты. Воспаление замедляет кровоток в ткани легких, что приводит к образованию серповидных эритроцитов и сосудистой окклюзии. Функция легких нарушается, и создается потенциально фатальный порочный круг: усиление легочной и системной гипоксемии ведет к образованию серповидных эритроцитов, что, в свою очередь, усиливает гипоксемию. Другие формы сосудистой окклюзии, особенно инсульт, также могут стать жизнеугрожающими состояниями. Предрасполагающими факторами служат адгезия серповидных эритроцитов к эндотелию артерий и вазоконстрикция, обусловленная связыванием NO свободным гемоглобином [8]. Вазоокклюзионные кризы представляют собой наиболее частую причину смерти пациентов, но течение заболевания осложняют и другие острые процессы.

Секвестрационные кризы наблюдаются у детей с интактной селезенкой. Значительное накопление серповидных эритроцитов приводит к быстрому увеличению селезенки, гиповолемии, иногда к шоку. В некоторых случаях эти осложнения могут привести к летальному исходу. При секвестрационном кризе и остром грудном синдроме необходима экстренная обменная гемотрансфузия.

Апластические кризы происходят в результате инфицирования клеток-предшественников эритроцитов парвовирусом B19, вызывающим временное прекращение эритропоэза, в результате которого анемия утяжеляется.

Помимо неблагоприятного воздействия кризов отрицательное влияние, хотя и не сразу замечаемое, оказывает хроническая системная гипоксия. Она ответственна за нарушение роста и развития организма, а также повреждение органов, включая селезенку, сердце, почки и легкие. Образование серповидных эритроцитов на фоне повышенного давления в мозговом веществе почек вызывает повреждения, приводящие со временем к гипостенурии (неспособности концентрировать мочу), которая создает условия для дегидратации с присущим ей риском.

Другой опасностью является повышенная восприимчивость к инфекциям, вызываемым капсульными микроорганизмами. В значительной степени это связано с изменением функций селезенки в результате застоя и замедления кровотока (у детей) или инфарктов (у взрослых). Дефекты неизвестной этиологии альтернативного пути активации системы комплемен-

та также нарушают процесс опсонизации бактерий. Частоту септицемии и менингита, вызываемых *P. pneumoniae* и *H. influenzae* и являющихся частой причиной смерти (особенно детей), можно снизить с помощью вакцинации и профилактического применения антибиотиков.

Следует подчеркнуть, что существуют различные клинические проявления серповидно-клеточной анемии. Некоторые пациенты страдают от повторных вазоокклюзионных кризов, тогда как у других отмечаются лишь незначительные симптомы. Причины такой широкой вариабельности заболевания неизвестны.

Диагноз ставят на основании клинических признаков и присутствия необратимо серповидных эритроцитов. Подтверждают диагноз различными тестами, с помощью которых выявляют HbS. Образцы крови смешивают с реагентами, потребляющими кислород (например, метабисульфитом), которые в случае присутствия HbS индуцируют образование серповидных эритроцитов. Используют также метод электрофореза, чтобы установить присутствие HbS и исключить серповидно-клеточные гемоглобинопатии, например гемоглобинопатию HbSC. Возможна пренатальная диагностика с помощью анализа фетальной ДНК, получаемой путем амниоцентеза или биопсии хориона.

Прогноз для пациентов с серповидно-клеточной анемией в последние 10–20 лет стал значительно лучше. Около 90% пациентов доживают до 20 лет, а ≈ 50% живут дольше 40 лет. Терапия заключается в назначении гидроксимочевины, ингибитора синтеза ДНК. Благоприятные эффекты гидроксимочевины: (1) повышение уровня HbF (механизм неизвестен); (2) противовоспалительный эффект вследствие ингибирования продукции лейкоцитов. Предполагают, что благодаря этим совместным эффектам (а возможно, и другим [9]) вазоокклюзионные кризы удается купировать.

Синдромы талассемии

Синдромы талассемии составляют гетерогенную группу расстройств, вызываемых наследуемыми мутациями, снижающими синтез HbA. Две α-цепи в молекуле HbA кодируются идентичной парой генов α-глобина на 16-й хромосоме, тогда как две β-цепи кодируются одиночным геном β-глобина на 11-й хромосоме. β-Талассемия обусловлена недостаточным синтезом β-цепей, и α-талассемия — недостаточным синтезом α-цепей. Гематологические последствия сниженного синтеза одной глобиновой цепи обусловлены не только дефицитом гемоглобина, но еще и относительным избытком другой глобиновой цепи, особенно при β-талассемии. Синдромы талассемии эндемичны в странах Средиземноморского бассейна, на Среднем Востоке и Индийском субконтиненте, в тропической Африке и Азии и являются наиболее распространенными наследственными заболеваниями. Как и в случае серповидно-клеточной анемии и других наследственных нарушений с поражением эритроцитов, распространение талассемий обусловлено тем, что гетерозиготность создает защиту против малярии [3]. Хотя мы рассматриваем синдромы талассемии вместе с другими наследственными анемиями, ассоциированными с гемолизом, важно учитывать, что нарушения синтеза цепей глобина, лежащие в основе талассемий, также влияют на продукцию эритроцитов и вносят свой вклад в патогенез этих заболеваний.

β-*Талассемии*

β-Талассемии возникают в результате мутаций, снижающих синтез β-цепей. Тяжесть заболевания варьирует из-за гетерогенности мутаций. Сначала опишем молекулярные повреждения при β-талассемии, а затем — клинические варианты, соответствующие специфическим молекулярным дефектам.

Молекулярный патогенез. Мутации, вызывающие β-талассемии, делят на две категории: (1) мутации β^0, ассоциированные с отсутствием синтеза β-цепей; (2) мутации β^+, характеризующиеся сниженным (но определимым) синтезом β-цепей. Секвенирование генов β-талассемии показало, что существует более 100 различных каузальных мутаций, в основном точечных. Детальное описание этих мутаций и их эффекты изложены в специальной литературе. Приведем некоторые примеры мутаций (рис. 14.11):

- *сплайсинг-мутации*. Эти мутации — наиболее частая причина β^+-талассемии. Большинство мутаций локализуются в интронах, и только немногие — в экзонах. Некоторые из этих мутаций нарушают нормальный сплайсинг РНК и подавляют образование нормальной β-глобиновой

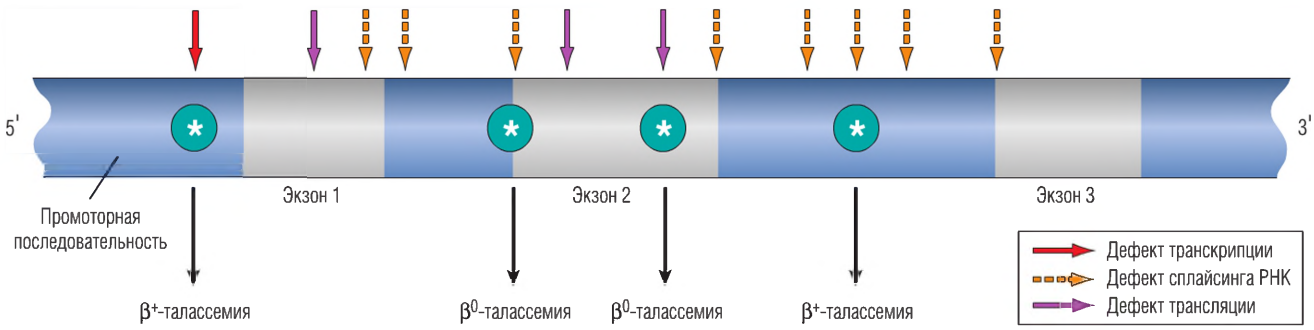


РИС. 14.11 Распределение мутаций гена β-глобина, ассоциированных с β-талассемией. Стрелки показывают участки идентифицированных точечных мутаций, вызывающих β^0- или β^+-талассемию. РНК — рибонуклеиновая кислота.

мРНК, в результате развивается β^0-талассемия. Другие мутации создают в интроне эктопический участок сплайсинга. Поскольку остаются фланкированные нормальные участки сплайсинга, происходит как нормальный, так и аномальный сплайсинг и образуется некоторое количество нормальной β-глобиновой мРНК, что приводит к развитию β^+-талассемии;

- *мутации в области промотора.* Эти мутации уменьшают транскрипцию на 75–80%, но синтезируется некоторое количество нормальных β-цепей. Эти мутации ассоциируются с β^+-талассемией;
- *мутации-терминаторы цепи.* Эти мутации являются наиболее частой причиной β^0-талассемии. В этой категории выделяют два типа мутаций. Наиболее частый тип приводит к образованию в экзоне нового стоп-кодона, при другом типе мутаций происходят небольшие вставки или делеции, что вызывает сдвиг рамки считывания мРНК (мутации со сдвигом рамки считывания; *см.* главу 5). Мутации обоих типов блокируют трансляцию и предотвращают синтез любых функциональных β-цепей.

Нарушение синтеза β-цепей приводит к развитию анемии посредством двух механизмов: неэффективного эритропоэза и внутрисосудистого гемолиза (рис. 14.12). Недостаточный синтез HbA обусловливает образование недогемоглобинизированных микроцитарных гипохромных эритроцитов со сниженной способностью к транспорту кислорода. Еще большее значение имеет уменьшение выживаемости эритроцитов и их клеток-предшественников, возникающее в результате дисбаланса синтеза α- и β-цепей. Неспаренные α-цепи преципитируют внутри клеток-предшественников эритроцитов, образуя нерастворимые включения, которые вызывают ряд нежелательных эффектов. Однако важнейшая причина патологии эритроцитов — повреждение мембраны. Многие клетки-предшественники эритроцитов с поврежденной мембраной подвергаются апоптозу. При тяжелой β-талассемии 70–85% таких клеток-предшественников эритроцитов погибают в костном мозге, вследствие чего происходит *неэффективный эритропоэз*. Эритроциты, вышедшие из костного мозга, также имеют включения и повреждения мембраны, в связи с чем склонны к секвестрации в селезенке и внесосудистому гемолизу.

При тяжелой β-талассемии неэффективный эритропоэз создает ряд дополнительных проблем. Эритропоэз в условиях тяжелой некомпенсированной анемии приводит к массивной эритроидной гиперплазии в костном мозге и интенсивному экстрамедуллярному эритропоэзу. Клетки-предшественники эритроцитов разрушают кортикальный слой кости и нарушают рост костей, что приводит к аномалиям скелета (*см.* далее). Экстрамедуллярный гемопоэз происходит в печени, селезенке и лимфоузлах, а в тяжелых случаях внекостные массы гемопоэтической ткани образуются в грудной, брюшной полостях и полости таза. В отсутствие лечения метаболически активные эритроидные клетки-предшественники лишают питательных веществ ткани, уже страдающие от недостатка кислорода, вызывая тяжелую кахексию.

Другое серьезное осложнение неэффективного эритропоэза — избыточная абсорбция содержащегося в пище железа. При неэффективном эритропоэзе снижается уровень циркулирующего гепсидина, важнейшего отрицательного регулятора абсорбции железа (*см.* далее). Низкий уровень гепсидина и поступление железа при повторных гемотрансфузиях неизбежно приведут к переизбытку железа в организме, если не принять предупредительных мер. Часто происходит вторичное поражение паренхиматозных органов, особенно перегруженной железом печени; иногда развивается вторичный гемохроматоз (*см.* главу 18).

Клинические синдромы. Соотношение между клиническими синдромами и определяющими их генотипами представлено в табл. 14.3. Клиническая классификация β-талассемий основана на тяжести анемии, которая, в свою очередь, зависит от генетического дефекта (β^+ или β^0) и дозы гена (гомо- или гетерозиготность).

Индивиды с двумя аллелями β-талассемии (β^+/β^+, β^+/β^0 или β^0/β^0) имеют тяжелую, трансфузионно-зависимую анемию — *большую β-талассемию*. Гетерозиготы с одним геном β-талассемии и одним нормальным геном (β^+/β или β^0/β) обычно имеют слабую бессимптомную микроцитарную анемию. Это состояние называют *малой β-талассемией* или *признаком β-талассемии*. Третью категорию — генетически гетерогенную и умеренной тяжести — называют *промежуточной β-талассемией*. Эта категория включает более легкие варианты β^+/β^+- или β^+/β^0-талассемии и необычные формы гетерозиготной β-талассемии. Некоторые пациенты с промежуточной β-талассемией имеют два дефектных гена β-глобина и дефект гена α-талассемии, который уменьшает дисбаланс между синтезом α- и β-цепей. В других редких случаях присутствуют одиночный дефект β-глобина и 1–2 экстракопии нормальных генов α-глобина (результат дупликации гена), усиливающие дисбаланс цепей [10]. Эти необычные формы заболевания подчеркивают кардинальную роль неспаренных цепей α-глобина в развитии данной патологии. Клинические и морфологические признаки промежуточной β-талассемии не будут рассмотрены отдельно, поскольку представление о них можно получить после описания большой β-талассемии и малой β-талассемии.

***Большая* β-*талассемия*.** Наиболее распространена в странах Средиземноморского бассейна, некоторых районах Африки и в Юго-Восточной Азии. В США заболевание чаще всего регистрируют у иммигрантов из этих регионов. Анемия проявляется через 6–9 мес после рождения, по мере того как происходит переключение синтеза гемоглобина с HbF на HbA. В отсутствие гемотрансфузии уровень гемоглобина у пациентов составляет 3–6 г/дл. HbA в эритроцитах полностью отсутствует (генотип β^0/β^0) или содержится в небольшом количестве (генотипы β^+/β^+ или β^+/β^0). Основной гемоглобин в эритроцитах — HbF, уровень которого заметно повышен. Содержание HbA_2

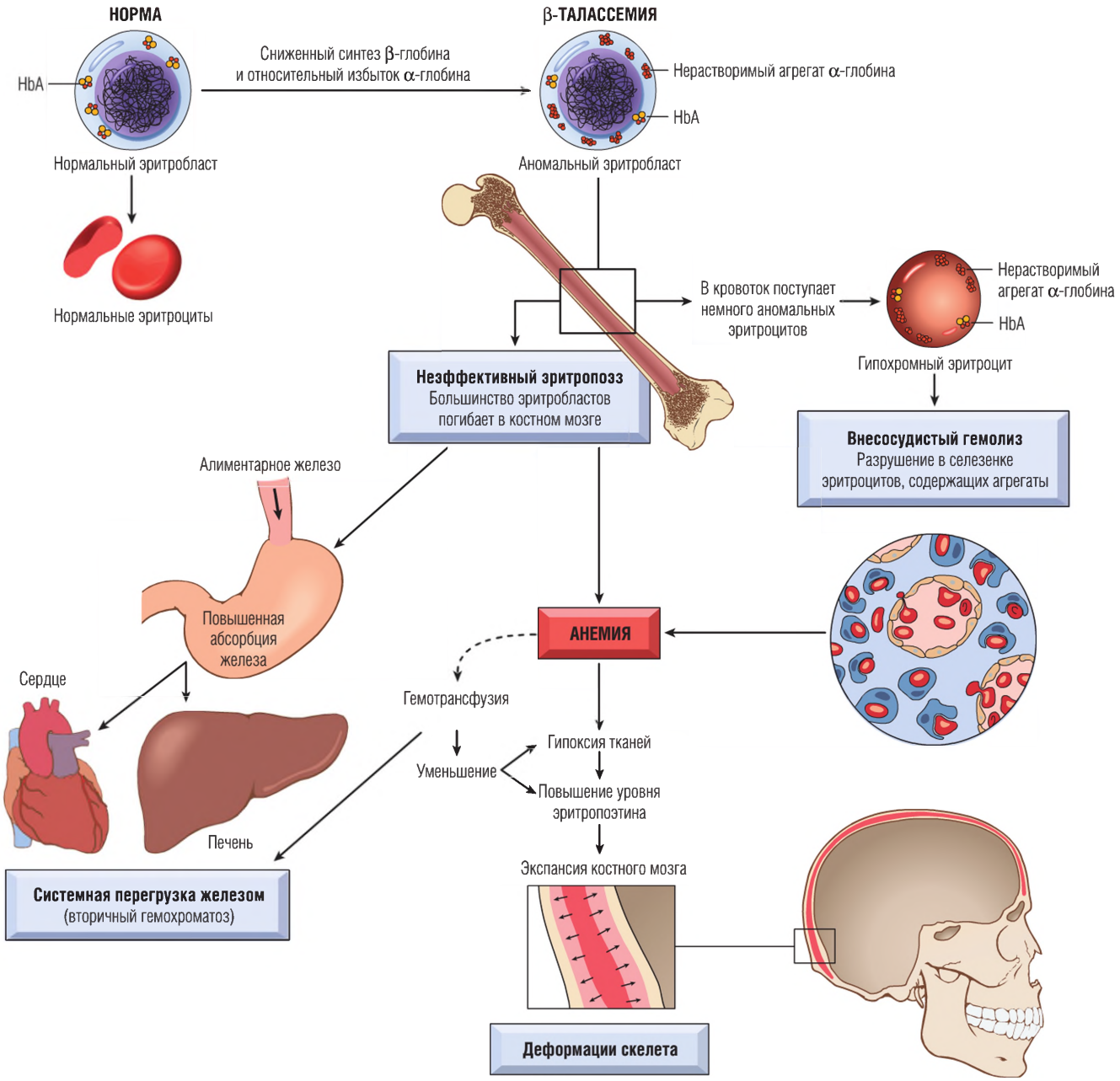


РИС. 14.12 Патогенез большой β-талассемии. Обратите внимание, что агрегаты неспаренных цепей β-глобина (отличительный признак заболевания) не видны в мазках крови, окрашенных обычным методом. Гемотрансфузия представляет собой обоюдоострое оружие: она уменьшает анемию и число сопутствующих осложнений, однако способствует системной перегрузке организма железом. Hb — гемоглобин.

иногда увеличено, но чаще является нормальным или низким.

Морфология. В мазках крови видны выраженные аномалии эритроцитов, включая заметные различия по величине (анизоцитоз) и форме (пойкилоцитоз), а также микроцитоз и гипохромию. Обычным является также присутствие клеток-мишеней, базофильной зернистости и фрагментированных эритроцитов. Агрегаты α-глобина эффективно удаляются в селезенке, и обнаружить их нелегко. Количество ретикулоцитов повышено, но ниже ожидаемого (если судить по тяжести анемии) вследствие неэффективного эритропоэза. В периферической крови присутствует вариабельное количество ядросодержащих клеток-предшественников эритроцитов (нормобластов) с малым количеством гемоглобина. Наличие этих клеток обусловлено «стрессом» эритропоэза и аномальным высвобождением эритроцитов из очагов экстрамедуллярного гемопоэза.

Другие значимые изменения затрагивают костный мозг и селезенку. В отсутствие гемотрансфузии у пациента происходит резко выраженная экспансия гемопоэтически активного костного мозга. В костях лица и черепа растущая костномозговая ткань разрушает существующий кортикальный слой кости и индуцирует образование новой кости. На рентгенограмме это напоминает стрижку волос «ежиком» (рис. 14.13). И гиперплазия фагоцитов, и экстрамедуллярный гемопоэз

ТАБЛИЦА 14.3 Клиническая и генетическая классификация талассемий

Клинические синдромы	Генотип	Клиническая картина	Молекулярная генетика
β-Талассемии			
Большая β-талассемия	Гомозиготная (β^0/β^0, β^+/β^+, β^+/β^0)	Тяжелая; необходимы гемотрансфузии	В основном точечные мутации, приводящие к дефектам транскрипции, сплайсинга или трансляции β-глобиновой мРНК
Промежуточная β-талассемия	Вариабельная (β^+/β^0, β^+/β^+, β^0/β, β^+/β)	Тяжелая, однако регулярные гемотрансфузии не нужны	
Малая β-талассемия	Гетерозиготная (β^0/β, β^+/β)	Бессимптомная, со слабой анемией или без анемии; аномальные эритроциты	
α-Талассемии			
Латентное носительство	α/– α/α	Бессимптомная, аномалии эритроцитов отсутствуют	Главным образом делеции генов
Малая α-талассемия	α/α –/– (азиаты) α/– α/– (лица с темным цветом кожи, азиаты)	Бессимптомная, сходная с малой β-талассемией	
Гемоглобинопатия H	–/– α/–	Тяжелая, напоминает промежуточную β-талассемию	
Водянка плода	–/– –/–	В отсутствие гемотрансфузий наступает летальный исход *in utero*	

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

РИС. 14.13 Видна новообразованная костная ткань на наружной пластинке костей черепа при талассемии (рентгенограмма). Перпендикулярные радиальные выросты напоминают стрижку волос «ежиком» [предоставлено Dr. Jack Reynolds, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

способствуют увеличению селезенки, масса которой может достигать 1500 г. Печень и лимфоузлы также увеличиваются вследствие экстрамедуллярного гемопоэза.

Гемосидероз и вторичный гемохроматоз — два проявления избыточного количества железа в организме (*см.* главу 18) — регистрируют почти у всех пациентов. Отложения железа часто повреждают органы, в наибольшей степени сердце, печень и поджелудочную железу.

Естественное течение большой β-талассемии кратковременно. Дети имеют задержку роста и умирают в раннем возрасте от анемии, если им не проводят гемотрансфузию. Если дети с большой β-талассемией живут несколько лет, у них увеличиваются и деформируются скуловые кости и другие костные выступы. Обычно наблюдается гепатоспленомегалия вследствие экстрамедуллярного гемопоэза. Гемотрансфузии облегчают течение анемии и тормозят развитие осложнений, связанных с избыточным гемопоэзом, но сами могут стать причиной осложнений. Болезнь сердца, развивающаяся в результате прогрессирующей перегрузки железом и вторичного гемохроматоза (*см.* главу 18), нередко приводит к летальному исходу, особенно среди пациентов с многочисленными гемотрансфузиями, которых необходимо лечить комплексонами, связывающими железо, чтобы предотвратить вторичный гемохроматоз или уменьшить его проявления. Гемотрансфузии и комплексоны дают возможность пациентам дожить до 20 лет, однако общий прогноз остается неутешительным. Единственным методом, позволяющим рассчитывать на излечение, служит трансплантация костного мозга, и ее проводят все чаще [11]. Возможна пренатальная диагностика с помощью молекулярного анализа ДНК.

Малая β-талассемия. Встречается значительно чаще, чем большая β-талассемия, и распространена в тех же этнических группах. Большинство пациентов являются гетерозиготными носителями аллеля β^+ или β^0. Симптомы заболевания обычно отсутствуют или выражены слабо. В мазках периферической крови типично наличие некоторых аномалий эритроцитов, включая микроцитоз, гипохромию, базофильную зернистость и клетки-мишени. В костном мозге обнаруживается слабая эритроидная гиперплазия. При электрофорезе гемоглобина обычно обнаруживают увеличение содержания HbA_2 до 4–8% общего уровня (в норме 2,5 ± 0,3%), что отражает повышенную разницу между синтезом δ-цепи и β-цепи. Уровень HbF обычно нормальный, иногда слабо повышен.

Диагностика малой β-талассемии важна по двум причинам: (1) чтобы отличить ее от микроцитарной гипохромной железодефицитной анемии; (2) для генетического консультирования. Дефицит железа обычно удается исключить после оценки содержания железа и уровня ферритина в сыворотке и общей железосвязывающей способности (*см.* далее). Определение уровня HbA_2 диагностически важно, особенно у лиц, входящих в группу риска развития как малой β-талассемии, так и дефицита железа (например, у женщин в репродуктивном возрасте).

α-*Талассемии*

α-Талассемии возникают в результате наследственных делеций, снижающих или прекращающих синтез α-цепей. В норме существуют 4 гена α-глобина, и тяжесть α-талассемии зависит от того, сколько генов α-глобина поражено. Как и в случае β-талассемий, анемия развивается вследствие отсутствия адекватного количества гемоглобина, а также действия избытка неспаренных β-, γ- и δ-цепей, тип которых варьирует в зависимости от возраста. У новорожденных с α-талассемией при избытке неспаренных γ-цепей образуются γ_4-тетрамеры, известные как *гемоглобин Бартса*, тогда как у детей старшего возраста и взрослых избыток β-глобина образует β_4-тетрамеры, известные как HbH. Поскольку свободные β- и γ-цепи более растворимы, чем свободные α-цепи, и образуются вполне стабильные гомотетрамеры, гемолиз и неэффективный гемопоэз менее тяжелые, чем при β-талассемиях.

α-Талассемию вызывают разнообразные повреждения молекул, однако наиболее частой причиной сниженного синтеза α-цепей служит делеция генов.

Клинические синдромы. Клинические синдромы определяют и классифицируют по количеству делетированных генов α-глобина. Каждый из 4 генов α-глобина в норме ответствен за продукцию 25% общего количества α-цепей. Синдромы α-талассемии возникают в результате комбинаций делеций, удаляющих одну из четырех цепей α-глобина. Таким образом, тяжесть клинического синдрома пропорциональна количеству делетированных генов α-глобина. Различные типы α-талассемии и их характерные клинические признаки перечислены в табл. 14.3.

Латентное носительство. Это состояние ассоциируется с делецией одного гена α-глобина, вызывающей едва определимое снижение синтеза α-цепей. У таких индивидов симптомы полностью отсутствуют, однако есть слабый микроцитоз.

Малая α-талассемия. Речь идет о делеции двух генов α-глобина, локализованных на одной хромосоме (α/α –/–) или делеции одного гена α-глобина каждой из двух хромосом (α/– α/–) (*см.* табл. 14.3). Первый генотип чаще встречается в азиатских популяциях, второй — в африканских. Оба генотипа обусловливают количественно сходный дефицит α-глобина и клинически идентичны, но по-разному сказываются на судьбе потомства больных родителей из группы риска клинически значимой α-талассемии (Н-гемоглобинопатия и водянка плода) только в том случае, если по крайней мере один из родителей имеет гаплотип –/–. Клиническая картина малой α-талассемии идентична таковой при малой β-талассемии: небольшой размер эритроцитов (микроцитоз), минимальная или неопределимая анемия и отсутствие отклонений при физикальном обследовании. Уровень HbA_2 в норме или сниженный.

Гемоглобинопатия Н. Эта болезнь возникает вследствие делеции трех генов α-глобина и наиболее часто встречается в азиатских популяциях. В присутствии только одного нормального гена α-глобина синтез α-цепей заметно снижен и образуются β_4-тетраметры. HbH обладает крайне высокой аффинностью к кислороду, поэтому непригоден для его доставки. Это приводит к гипоксии тканей, непропорционально высокой по сравнению с уровнем гемоглобина. Кроме того, HbH склонен к окислению, вызывающему его преципитацию и образование внутриклеточных включений, способствующих секвестрации и фагоцитозу эритроцитов в селезенке. В результате развивается умеренно тяжелая анемия, напоминающая промежуточную β-талассемию.

Водянка плода. Это наиболее тяжелая форма α-талассемии, возникающая вследствие делеции всех четырех генов α-глобина. При избытке γ-цепей у плода образуется гемоглобин Бартса, обладающий столь высокой аффинностью к кислороду, что лишь небольшая его часть утилизируется тканями. Выживание в период раннего развития обусловлено экспрессией ζ-цепей, эмбрионального глобина, формирующего пары с γ-цепями с образованием функционального тетрамера $\zeta_2\gamma_2$. Признаки фетального дистресса становятся очевидными в III триместре беременности. В прошлом тяжелая тканевая аноксия у плода приводила к гибели его *in utero* или вскоре после рождения. В настоящее время с помощью внутриутробной гемотрансфузии многих из таких детей удается спасти. У ребенка наблюдаются выраженная бледность, генерализованный отек и массивная гепатоспленомегалия, схожая с наблюдаемой при гемолитической болезни новорожденных (*см.* главу 10). Выживаемость полностью зависит от гемотрансфузий, которые приходится проводить в течение всей жизни, что сопряжено с риском перегрузки железом. Излечение может быть достигнуто путем трансплантации костного мозга [11].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — заболевание, возникающее в результате приобретенных мутаций гена *PIGA* (фосфатидилинозитолгликана группы А — фермента, необходимого для синтеза некоторых белков клеточной поверхности). В США частота пароксизмальной ночной гемоглобинурии составляет 2–5 случаев на 1 млн населения. Несмотря на редкость, заболевание вызывает интерес гематологов, т.к. это единственный тип гемолитической анемии, возникающей вследствие приобретенного генетического дефекта.

Напомним, что белки встраиваются в липидный бислой двумя способами. Большинство белков имеет гидрофобную область, которая встраивается в клеточную мембрану. Такие белки называют *трансмембран-*

ными белками. Другие присоединяются к клеточной мембране, ковалентно соединяясь со специализированным фосфолипидом — гликозилфосфатидилинозитолом (GPI). При пароксизмальной ночной гемоглобинурии отмечается дефицит связанных с GPI белков вследствие соматических мутаций, инактивирующих PIGA. PIGA сцеплен с Х-хромосомой и подвержен лионизации (случайной инактивации одной Х-хромосомы в клетках женской особи; *см.* главу 5). В результате одиночной приобретенной мутации активного гена *PIGA* любой клетки достаточно для дефицитного статуса. Поскольку каузальные мутации происходят в КСК, все ее потомки (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) дефицитны по связанным с GPI белкам. Обычно мутантный клон сосуществует с потомками нормальных стволовых клеток, не имеющих дефицита PIGA.

Примечательно, что у большинства здоровых людей присутствует небольшое количество клеток костного мозга с мутациями *PIGA*, идентичными мутациям, вызывающим пароксизмальную ночную гемоглобинурию. Предполагают, что количество этих клеток увеличивается, вызывая клинические проявления, лишь в редких случаях, когда эти клетки получают селективное преимущество, например при аутоиммунных реакциях против антигенов, связанных с GPI [12]. Это объясняет частую связь пароксизмальной ночной гемоглобинурии с апластической анемией, или синдромом недостаточности костного мозга (*см.* далее), в основе которого лежат аутоиммунные процессы.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии у клеток существует дефицит трех связанных с GPI белков, регулирующих активность системы комплемента: (1) CD55 (белка, ускоряющего диссоциацию и деградацию); (2) CD59 (мембранного ингибитора реактивного лизиса); (3) белка, связывающего C8. Из этих белков наиболее важен CD59, сильный ингибитор C3-конвертазы, который предотвращает спонтанную активность альтернативного пути активации системы комплемента.

Эритроциты, тромбоциты и гранулоциты с дефицитом белков, связанных с GPI, обладают повышенной чувствительностью к лизису и повреждению под влиянием системы комплемента. У эритроцитов это проявляется внутрисосудистым гемолизом, вызываемым мембраноатакующим комплексом C5b–C9. Гемолиз является пароксизмальным и ночным только в 25% случаев, более типичен хронический гемолиз без сильной гемоглобинурии. Лизис эритроцитов в ночное время обусловлен небольшим снижением pH крови во время сна, что повышает активность системы комплемента. Степень анемии различна: от слабой до умеренной. Потеря железа гема с мочой (гемосидеринурия) со временем ведет к дефициту железа, и при отсутствии лечения это усиливает анемию.

Тромбоз — основная причина смерти пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Около 40% пациентов страдают тромбозом печеночной, воротной и церебральных вен. Дисфункция тромбоцитов вследствие отсутствия некоторых связанных с GPI белков способствует протромботическому состоянию, как и абсорбция NO свободным гемоглобином (*см.* ранее) [13]. У ≈ 5–10% пациентов развивается ОМЛ или МДС, возможно вследствие того, что в КСК происходят генетические повреждения.

Пароксизмальную ночную гемоглобинурию диагностируют с помощью метода проточной цитометрии, дающего возможность определить эритроциты с дефицитом связанных с GPI белков, в частности CD59 (рис. 14.14). Существует несколько терапевтических подходов, но ни один из них не является удовлетворительным. Введение моноклональных антител, ингибирующих C5a, значительно уменьшает гемолиз, однако подвергает пациентов повышенному риску тяжелых или фатальных менингококковых инфекций (как у лиц с наследственными дефектами системы комплемента). Иногда благоприятный эффект дают иммуносупрессивные препараты, если у пациента есть признаки аплазии костного мозга. Единственным эффективным методом остается трансплантация костного мозга.

Иммуногемолитическая анемия

Гемолитические анемии этого вида вызывают антитела, связывающиеся с эритроцитами, что приводит к преждевременному разрушению клеток. Это нарушение часто относят к аутоиммунным гемолитическим анемиям, но термин «иммуногемолитическая анемия» предпочтительнее, т.к. в некоторых случаях иммунную реакцию инициируют лекарственные средства. Иммуногемолитические анемии можно классифицировать на основе характеристик ответственных за их возникновение антител (табл. 14.4).

Для постановки диагноза «иммуногемолитическая анемия» необходимо определение антител и/или компонентов системы комплемента на эритроцитах пациента. С этой целью применяют *прямой антиглобулиновый тест Кумбса*: эритроциты пациента смешивают с сыворотками, содержащими антитела, специфичные к Ig человека или компонентам системы комплемента. Если на поверхности эритроцитов присутствует Ig или компонент системы комплемента, поливалентные антитела вызывают агглютинацию — видимые невоору-

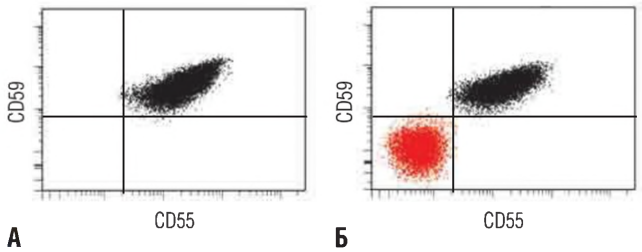


РИС. 14.14 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (цитограммы крови, полученные методом проточной цитометрии). **(А)** Норма: эритроциты экспрессируют на поверхности два мембранных белка, связанных с GPI, — CD55 и CD59. **(Б)** Популяция эритроцитов с дефицитом CD55 и CD59 (красный цвет). Присутствует также вторая популяция эритроцитов с иммунофенотипом $CD55^{+}/CD59^{+}$, образующихся из нормальных остаточных КСК, что типично для пароксизмальной ночной гемоглобинурии [предоставлено Dr. Scott Rodig, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

ТАБЛИЦА 14.4 Классификация иммуногемолитических анемий

Индуцированные тепловыми антителами
Первичные (идиопатические) анемии
Вторичные анемии
Аутоиммунные заболевания (в частности, системная красная волчанка)
Лекарственно-индуцированные анемии
Вызванные лимфоидными неоплазиями
Индуцированные холодовыми агглютининами
Острые анемии (микоплазменная инфекция, инфекционный мононуклеоз)
Хронические анемии
Идиопатические анемии
Вызванные лимфоидными неоплазиями
Индуцированные холодовыми гемолизинами
Редкие анемии, в основном у детей после вирусных инфекций

женным глазом агрегаты клеток. При *непрямом антиглобулиновом тесте Кумбса* исследуют способность сыворотки пациента агглютинировать большое количество эритроцитов, покрытых определенными антигенами. Этот тест используют для характеристики антигена-мишени и определения температурной зависимости реагирующих с этим антигеном антител. Существуют также иммунологические тесты для прямого количественного определения таких антител.

Анемии, индуцированные тепловыми антителами. Тепловые антитела (IgG, активные при температуре 37°C) служат наиболее частой причиной иммуногемолитических анемий. Около 50% таких анемий являются первичными (идиопатическими), другие обусловлены предрасполагающими факторами (*см.* табл. 14.4) или действием лекарственных средств. В большинстве случаев каузальные антитела принадлежат к IgG, реже к IgA. Обычно наблюдается внесосудистый гемолиз. Эритроциты, покрытые IgG, связываются посредством Fc-рецепторов на фагоцитах, которые нарушают скелет мембраны эритроцитов частичным фагоцитозом, в результате, как и при наследственном сфероцитозе, эритроциты становятся сфероцитами, которые в селезенке быстро секвестрируются и удаляются. Обычно обнаруживается умеренная спленомегалия из-за гиперплазии селезеночных фагоцитов.

Причина первичной иммуногемолитической анемии, как и других аутоиммунных заболеваний, неизвестна. В большинстве случаев антитела направлены против Rh-антигенов. Механизмы лекарственно-индуцированной иммуногемолитической анемии изучены лучше. Описаны два механизма:

- *антигенные лекарственные средства.* В этом случае гемолиз обычно начинается после внутривенного введения высоких доз лекарственного средства и манифестирует через 1–2 нед после начала терапии. Лекарственные средства, например пенициллин и цефалоспорины, связываются с мембраной эритроцитов и распознаются специфическими антителами. Иногда антитела связываются только с лекарственным средством, как при гемолизе, индуцированном пенициллином. В других случаях, в частности при гемолизе, вызванном хинидином, антитела распознают комплекс «лекарственное средство–мембранный белок». Иногда антитела связывают компоненты системы комплемента, вызывая внутрисосудистый гемолиз, однако чаще действуют как опсонины, способствуя внесосудистому гемолизу внутри фагоцитов;
- *лекарственные средства, нарушающие толерантность.* Эти лекарственные средства, примером которых является антигипертензивный агент α-метилдопа, индуцируют неизвестным способом продукцию антител к антигенам эритроцитов, особенно к Rh-антигенам. Аутоантитела к α-метилдопе образуются у ≈ 10% пациентов, принимающих это лекарственное средство, и у ≈ 1% из них возникает клинически значимый гемолиз.

Лечение иммуногемолитической анемии, индуцированной тепловыми антителами, заключается в устранении инициирующих факторов (т.е. лекарственного средства). Если это невозможно, основой терапии становятся применение иммуносупрессивных препаратов и спленэктомия [15].

Анемии, индуцированные холодовыми агглютининами. Эту форму иммуногемолитических анемий индуцируют IgM, активные при температуре ниже 37°C (авидно связывающиеся с эритроцитами при температуре 0–4°C) [14]. Эти иммуногемолитические анемии встречаются реже, чем индуцированные тепловыми антителами, — в 15–30% случаев. Иногда холодовые агглютинины временно образуются после некоторых инфекций, вызываемых, например, *M. pneumoniae*, EBV, цитомегаловирусом, вирусом гриппа и ВИЧ. В этих случаях расстройства являются самоограничивающимися и антитела редко вызывают клинически значимый гемолиз. Хроническая иммуногемолитическая анемия, индуцированная холодовыми агглютининами, встречается на фоне некоторых В-клеточных неоплазий или как идиопатическое расстройство.

Клинические симптомы обусловлены связыванием IgM с эритроцитами в сосудистом ложе, где температура может упасть ниже 30°C (например, при воздействии холода на пальцы рук, ног и уши). После связывания эритроциты агглютинируются и быстро связывают систему комплемента. По мере рециркуляции и нагревания крови IgM высвобождаются, обычно еще до того, как наступает опосредованный системой комплемента гемолиз. Однако преходящего взаимодействия с IgM достаточно для отложения сублитического количества C3b — превосходного опсонина, обеспечивающего удаление пораженных клеток фагоцитами в селезенке, печени и костном мозге. Гемолиз может иметь различную степень тяжести. Сосудистая обструкция, вызванная агглютинированными эритроцитами, клинически проявляется бледностью, цианозом

и феноменом Рейно (*см.* главу 11) в частях тела, подвергающихся воздействию низкой температуры.

Хроническую иммуногемолитическую анемию, индуцированную холодовыми агглютининами, лечить трудно [14].

Анемии, индуцированные холодовыми гемолизинами. Холодовые гемолизины вызывают *пароксизмальную холодовую гемоглобинурию*. Это редкое расстройство характеризуется значительным, иногда фатальным внутрисосудистым гемолизом и гемоглобинурией. Холодовые гемолизины принадлежат к классу IgG и связываются с Р-антигенами на поверхности эритроцитов в охлажденных периферических областях тела, т.е. активны при температуре ниже 37°С [14]. Когда клетки, рециркулируя, попадают в более теплые центральные области организма, происходит опосредованный системой комплемента лизис, поскольку каскад активации системы комплемента эффективнее при 37°С. В большинстве случаев поражаются дети после вирусных инфекций. Обычно расстройство имеет преходящий характер и большинство заболевших детей выздоравливает в течение 1 мес.

Гемолитическая анемия вследствие травмы эритроцитов

Наиболее выраженный гемолиз вследствие травмы эритроцитов наблюдается у лиц с искусственными клапанами сердца и микроангиопатией. Механические клапаны сердца чаще служат причиной гемолиза по сравнению с биологическими протезами. Гемолиз происходит под влиянием сил сдвига, возникающих вследствие турбулентного тока крови, и градиента давления в поврежденных клапанах. Микроангиопатическая гемолитическая анемия чаще ассоциируется с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, однако встречается также при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), злокачественной гипертензии, СКВ и диссеминированной злокачественной опухоли. Общим патогенным фактором при этих заболеваниях является поражение микрососудов, заключающееся в сужении их просвета, часто вследствие отложения фибрина и тромбоцитов. Сосудистые изменения вызывают напряжение сдвига, механически повреждающее проходящие клетки. Независимо от причины травматические повреждения приводят к появлению в мазках крови фрагментированных эритроцитов (шистоцитов), пойкилоцитов с шиповидными отростками, шлемовидных клеток и клеток треугольной формы (рис. 14.15).

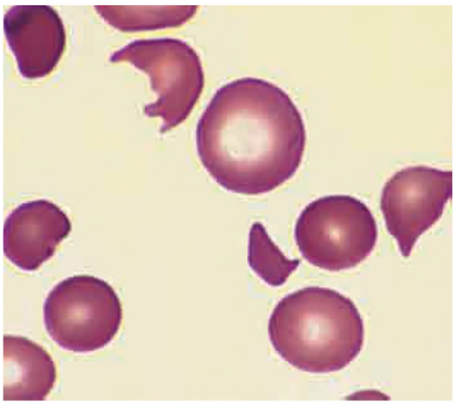


РИС. 14.15 Микроангиопатическая гемолитическая анемия (мазок периферической крови пациента с гемолитико-уремическим синдромом). Видно несколько фрагментированных эритроцитов [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ ЭРИТРОПОЭЗА

Причины анемий, возникающих в результате нарушения продукции эритроцитов, гетерогенны. Эти анемии можно классифицировать на несколько больших категорий, основываясь на патофизиологических критериях (*см.* табл. 14.1). Наиболее широко распространены и важны анемии, ассоциированные со снижением продукции эритроцитов, обусловленным дефицитом питания. За ними следуют анемии, возникающие вторично на фоне почечной недостаточности и хронического воспаления. Менее частой причиной анемий служат расстройства, приводящие к генерализованной недостаточности костного мозга, такие как апластическая анемия, первичные гемопоэтические неоплазии (*см.* главу 13) и инфильтративные нарушения, которые вызывают замещение костного мозга (например, метастазирующие опухоли и диссеминированное гранулематозное заболевание). Вначале будут рассмотрены внешние причины сниженного эритропоэза, а затем — внутренние причины неопухолевой природы.

Мегалобластные анемии

Основным признаком мегалобластных анемий, возникающих по различным причинам (табл. 14.5), служит нарушение синтеза ДНК, приводящее к характерным морфологическим изменениям, включая присутствие аномально крупных эритроидных клеток-предшественников и эритроцитов. Вначале будут рассмотрены общие признаки мегалобластных анемий, а затем — два основных типа анемий: *пернициозная анемия* (основная форма анемий, обусловленных дефицитом витамина B_{12}) и *анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты*.

Некоторые метаболические функции витамина B_{12} и фолиевой кислоты будут обсуждены далее. Здесь же достаточно указать, что витамин B_{12} и фолиевая кислота являются коферментами, необходимыми для синтеза тимидина, входящего в состав ДНК. Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты или нарушения их метаболизма влекут за собой дефект созревания ядра вследствие нарушения синтеза ДНК, что приводит к замедлению или остановке клеточного деления.

Морфология. Некоторые изменения периферической крови являются общими для всех мегалобластных анемий. Весьма характерный признак — это присутствие макроцитарных овальных эритроцитов (*макроовалоцитов*). Эти клетки крупнее нормальных и содержат

ТАБЛИЦА 14.5 Причины мегалобластной анемии

Дефицит витамина B_{12}

Сниженное поступление в организм
Неадекватная диета, вегетарианство

Нарушение абсорбции
Дефицит внутреннего фактора
  Пернициозная анемия
  Гастрэктомия
Мальабсорбция
Диффузное заболевание кишечника (например, лимфома, системный склероз)
Резекция или воспаление подвздошной кишки
  Конкуренция паразитов с организмом-хозяином за витамин
  Заражение широким лентецом
Избыточный бактериальный рост в петлях и дивертикулах слепой кишки

Дефицит фолиевой кислоты

Сниженное поступление в организм
Неадекватная диета, алкоголизм, период новорожденности

Нарушение абсорбции
Мальабсорбция
Врожденное заболевание кишечника
Прием антиконвульсантов, оральных контрацептивов

Повышенное выведение
Гемодиализ

Повышенная потребность
Беременность, период новорожденности, диссеминированный рак, заметно повышенный гемопоэз

Нарушения утилизации
Прием антагонистов фолиевой кислоты

Нечувствительность к лечению витамином B_{12} или фолиевой кислотой
Прием ингибиторов синтеза ДНК и/или метаболизма фолиевой кислоты (например, метотрексата)

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.
[Beck WS: Megaloblastic anemias. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 900.]

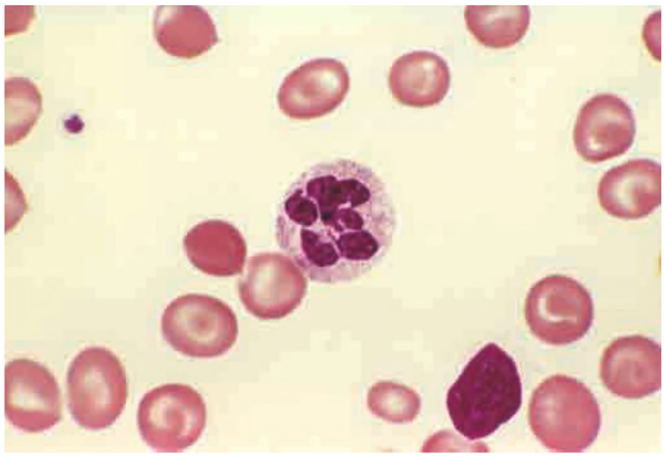


РИС. 14.16 Мегалобластная анемия (мазок периферической крови). Виден гиперсегментированный нейтрофил, ядро которого состоит из 6 сегментов [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

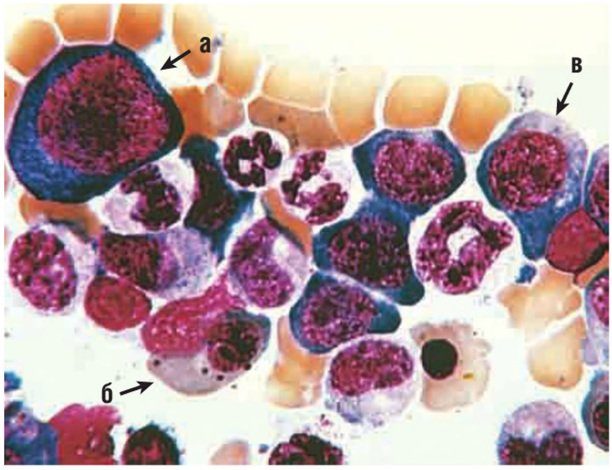


РИС. 14.17 Мегалобластная анемия (аспират костного мозга). Видны мегалобласты различных стадий дифференцировки. Обратите внимание, что ортохроматический мегалобласт **(б)** содержит гемоглобин (на это указывает цвет цитоплазмы), однако в отличие от нормального ортохроматического нормобласта пикноз ядра отсутствует. Ранние эритроидные клетки-предшественники **(а, в)** и клетки-предшественники гранулоцитов также крупные и содержат аномально незрелый хроматин [предоставлено Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

много гемоглобина, у большинства макроовалоцитов отсутствует центральное просветление, свойственное нормальным эритроцитам. Клетки даже выглядят гиперхромными, однако средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах не повышена. Существуют заметные различия размера (*анизоцитоз*) и формы (*пойкилоцитоз*) эритроцитов. Количество ретикулоцитов невелико. Иногда, в случае тяжелой анемии, в циркулирующей крови появляются ядросодержащие клетки-предшественники эритроцитов. Нейтрофилы также крупнее нормальных (макрополиморфно-ядерные клетки) и гиперсегментированы с 5 или более ядерными сегментами вместо обычных 3–4 (рис. 14.16).

Клеточность костного мозга, как правило, повышена в результате увеличения количества гемопоэтических клеток-предшественников, которые часто полностью замещают жировую ткань костного мозга. Мегалобластные изменения присутствуют на всех стадиях развития эритроцитов. Большинство примитивных клеток (промегалобластов) крупные, с интенсивно базофильной цитоплазмой, хорошо заметными ядрышками и своеобразной тонкой структурой ядерного хроматина (рис. 14.17, клетка **а**). По мере дифференцировки этих клеток и начала накопления гемоглобина ядро сохраняет свой тонко распределенный хроматин без образования глыбчатого пикнотического хроматина, типичного для нормобластов. В то время как созревание ядра замедлено, созревание цитоплазмы и накопление гемоглобина происходят с нормальной скоростью, что приводит к асинхронному ядерно-цитоплазматическому развитию. Поскольку синтез ДНК нарушен во всех пролиферирующих клетках, созревание клеток-предшественников гранулоцитов также нарушается и они становятся гигантскими метамиелоцитами и клетками с палочковидным ядром. Мегакариоциты также могут быть аномально крупными, с причудливым многодольчатым ядром.

Гиперплазия костного мозга — реакция организма на повышение уровней факторов роста, в частности эритропоэтина. Однако нарушения синтеза ДНК приводят к тому, что в костном мозге апоптозу подвергается большинство клеток-предшественников (пример неэффективного гемопоэза), вследствие чего развивается панцитопения, а анемия усиливается вследствие слабого гемолиза эритроцитов неясной этиологии.

Пернициозная анемия

Пернициозная анемия — это специфическая форма мегалобластной анемии, вызываемая аутоиммунным гастритом и сопутствующей недостаточностью продукции внутреннего фактора, приводящей к дефициту витамина B_{12}. Рассмотрим метаболизм витамина B_{12}, т.к. это поможет сравнить пернициозную анемию с другими анемиями, возникающими вследствие дефицита витамина B_{12}.

Нормальный метаболизм витамина B_{12}. Витамин B_{12} — это комплексное металлоорганическое соединение, известное как *кобаламин*. В обычных условиях человек полностью зависит от витамина B_{12}, поступающего с пищей (небольшое количество витамина B_{12} вырабатывает микрофлора кишечника). Растения и овощи содержат мало витамина B_{12}, и строго вегетарианская или макробиотическая диета не обеспечивает организм человека этим важным витамином. Ежедневная потребность в витамине B_{12} — 2–3 мкг. Диета, включающая продукты животного происхождения, содержит значительно большее количество витамина. Как правило, подобная диета обеспечивает накопление витамина B_{12} в печени в количестве, достаточном на несколько лет.

Для абсорбции витамина B_{12} необходимо наличие внутреннего фактора, который секретируют париетальные клетки слизистой оболочки фундального отдела желудка (рис. 14.18). Витамин B_{12} высвобождается в желудке из комплекса с белками пищи под действием пепсина и связывается с *кобалофилином* — быстрым связывающим белком слюны (*R-белком*). В двенадцатиперстной кишке связанный витамин B_{12} высвобождается под действием панкреатических протеаз. Затем он связывается с внутренним фактором. Этот комплекс транспортируется в подвздошную кишку, где подвергается эндоцитозу энтероцитами, экспрессирующими на поверхности рецепторы внутреннего фактора. В этих клетках витамин B_{12} связывается с главным белком-носителем, транскобаламином II, и секретируется в плазму. Транскобаламин II доставляет витамин B_{12} в печень и другие клетки организма, в том числе в быстро пролиферирующие клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта. В дополнение к этому основному пути существует также недостаточно изученный альтернативный механизм. Этим путем может абсорбироваться до 1% витамина B_{12}, поступающего с пищей, что делает возможным лечение пернициозной анемии высокими дозами витамина B_{12} *per os*.

Биохимические функции витамина B_{12}. У человека известны только две реакции, в которых необходимо участие витамина B_{12}. В одной из них метилкобаламин

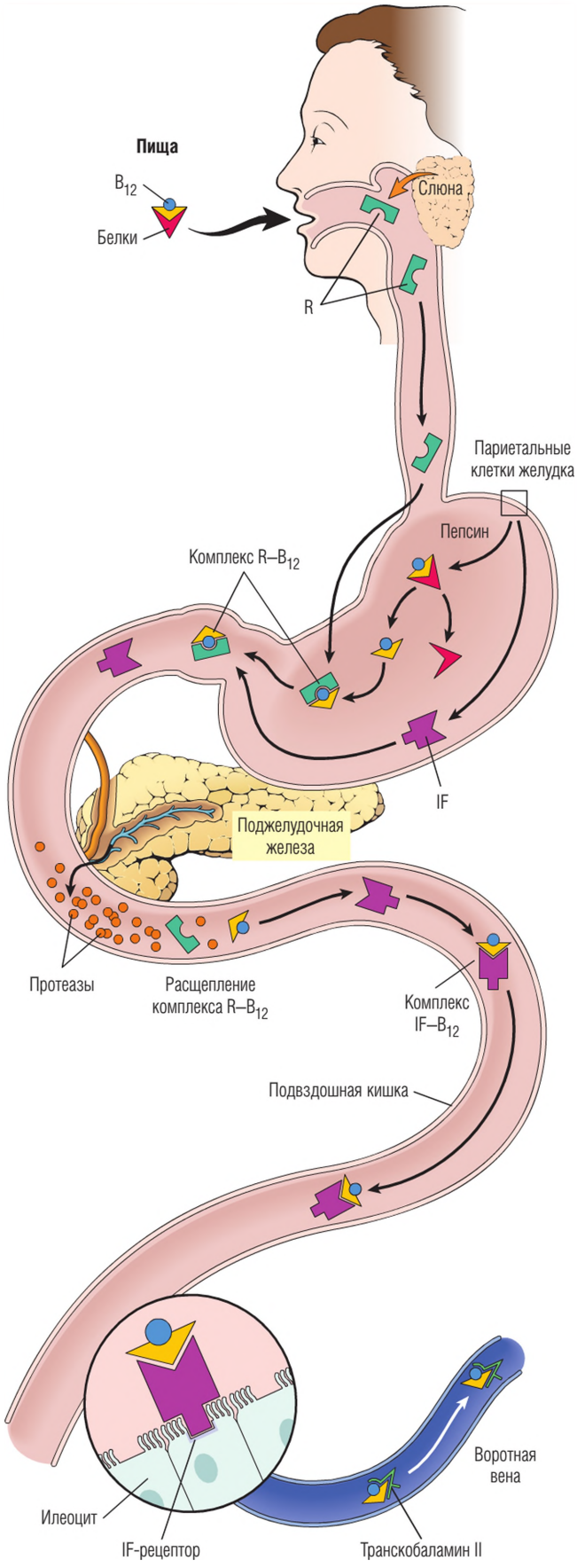


РИС. 14.18 Схема абсорбции витамина B_{12}. IF — внутренний фактор; R — быстрый связывающий белок слюны (*см.* текст).

служит незаменимым кофактором при превращении гомоцистеина в метионин под влиянием метионинсинтазы (рис. 14.19). В этой реакции метилкобаламин отдает метильную группу, которая восстанавливается из N^5-метилтетрагидрофолиевой кислоты (N^5-метил-FH_4), главной формы фолиевой кислоты в плазме. В той же реакции N^5-метил-FH_4 превращается в тетрагидрофолиевую кислоту (FH_4). FH_4 играет кардинальную роль, т.к. она необходима (в виде производного $N^{5,10}$-метилен-FH_4) для превращения дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, непосредственный предшественник ДНК. Предполагается, что фундаментальной причиной нарушения синтеза ДНК при дефиците витамина B_{12} служит сниженная доступность FH_4, бóльшая часть которой остается в виде N^5-метил-FH_4. Дефицит FH_4 может усиливать дефицит внутренних фолатов из-за отсутствия синтеза метаболически активных полиглутамилированных форм. Это обусловлено участием витамина B_{12} в синтезе метионина, который переносит углеродные группы, необходимые для образования фолатполиглутаматов (рис. 14.20). Каковым бы ни был механизм, отсутствие фолатов — первейшая причина анемии при дефиците витамина B_{12}, поскольку введение фолиевой кислоты улучшает состояние пациентов. Неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витамина B_{12}, менее понятны, т.к. введение фолиевой кислоты их не устраняет.

Другая известная реакция, зависимая от витамина B_{12}, — изомеризация метилмалонил-кофермента А в сукцинил-кофермент А, для которой необходим аденозилкобаламин в качестве простетической группы метилмалонил-кофермент А-мутазы. Дефицит витамина B_{12} приводит к повышению уровня метилмалоновой кислоты в плазме и моче. Прерывание этой реакции с последующим накоплением метилмалоната и пропионата может привести к образованию и включению аномальных жирных кислот в липиды нейронов. Предполагают, что эта биохимическая аномалия способствует разрушению миелина и тем самым вызывает неврологические осложнения при дефиците витамина B_{12} (*см.* главу 28). Однако такая гипотеза вызывает сомнения, т.к. у некоторых пациентов с наследственным дефицитом метилмалонил-кофермент А-мутазы, у которых осложнения обусловлены метилмалонилацидемией, отсутствуют неврологические осложнения, наблюдаемые при дефиците витамина B_{12}.

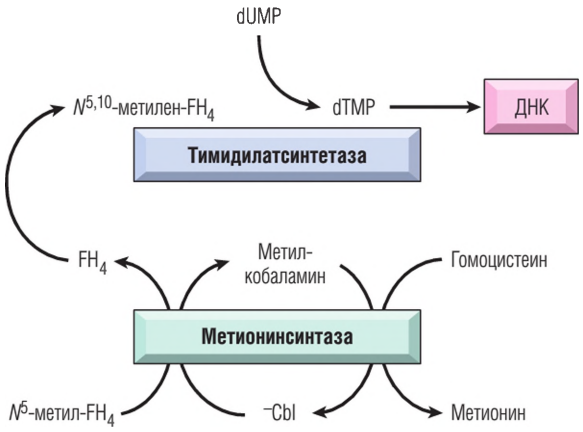


РИС. 14.19 Взаимодействия между N^5-метил-FH_4, метионинсинтазой и тимидилатсинтетазой. При дефиците кобаламина (Cbl) фолат секвестрируется в виде N^5-метил-FH_4. В результате тимидилатсинтетаза лишается своего фолатного кофермента $N^{5,10}$-метилен-FH_4 и нарушается синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). dTMP — дезокситимидинмонофосфат; dUMP — дезоксиуридинмонофосфат; FH_4 — тетрагидрофолиевая кислота.

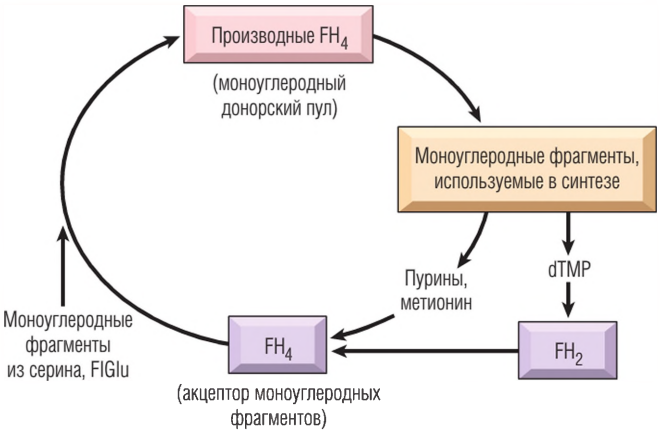


РИС. 14.20 Роль производных фолата в переносе моноуглеродных фрагментов для синтеза биологических макромолекул. dTMP — дезокситимидинмонофосфат; FH_2 — дигидрофолиевая кислота; FH_4 — тетрагидрофолиевая кислота; FIGlu — формиминоглутамат.

Распространение. Пернициозная анемия часто наблюдается у представителей европеоидной расы, особенно в Скандинавских странах, но встречается и у представителей других рас. Средний возраст заболевших составляет 60 лет; болезнь редко возникает у лиц моложе 30 лет. Предполагается генетическая предрасположенность, но тип наследования не установлен. У многих больных обнаруживают антитела к разнообразным аутоантигенам.

Патогенез. Считается, что пернициозная анемия возникает в результате аутоиммунной реакции, мишенью которой служит слизистая оболочка желудка. Гистологически определяют *хронический атрофический гастрит*, характеризующийся утратой париетальных клеток, выраженным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток, и мегалобластными изменениями клеток слизистой оболочки, подобными наблюдаемым у эритроидных клеток-предшественников.

У многих пациентов присутствуют аутоантитела трех типов. Около 75% пациентов имеют *антитела типа I*, блокирующие связывание витамина B_{12} с внутренним фактором. Эти антитела присутствуют и в плазме, и в желудочном соке. *Антитела типа II* препятствуют связыванию комплекса «внутренний фактор–витамин B_{12}» с рецепторами в подвздошной кишке. Антитела типа II определяются у значительной части больных пернициозной анемией. *Антитела типа III* есть у 85–90% пациентов. Эти антитела распознают α- и β-субъединицы протонной помпы, которая в норме локализуется в микроворсинках каналикулярной системы париетальных клеток желудка. Эти анти-

тела неспецифичны для пернициозной анемии, поскольку обнаруживаются у 50% пожилых с идиопатическим хроническим гастритом, не ассоциированным с пернициозной анемией.

Аутоантитела имеют диагностическую ценность, однако не являются первичной причиной патологии желудка. Скорее всего, поражение слизистой оболочки желудка инициирует ответ аутореактивных Т-клеток, которые продуцируют аутоантитела, усиливающие повреждение эпителия желудка. Когда общее количество клеток, секретирующих внутренний фактор, падает ниже порогового уровня (а также истощается резерв витамина B_{12}), развивается анемия. В экспериментах на животных с аутоиммунным гастритом, опосредованным Т-клетками CD4+, образуются аутоантитела, напоминающие аутоантитела при пернициозной анемии. Это подтверждает первостепенную роль Т-клеточного иммунитета. Как правило, пернициозная анемия сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно аутоиммунным тиреоидитом и воспалением надпочечников. Склонность к развитию множественных аутоиммунных заболеваний, включая пернициозную анемию, обусловлена специфическими вариантами последовательности *NALP1* — гена врожденного иммунного рецептора, картированного на хромосоме 17p13 [16].

Дефицит витамина B_{12} ассоциируется не только с пернициозной анемией, но и с другими заболеваниями. Большинство из них связано с нарушением абсорбции витамина B_{12} (*см.* табл. 14.5). При ахлоргидрии и нарушении секреции пепсина (что наблюдается у некоторых пожилых) витамин B_{12} с трудом отделяется от белков пищи. После резекции желудка внутренний фактор не поступает в подвздошную кишку. При утрате экзокринной функции поджелудочной железы витамин B_{12} не может высвобождаться из комплекса $R–B_{12}$. Резекция подвздошной кишки или ее диффузное заболевание может удалить или повредить участок абсорбции комплекса $IF–B_{12}$. Ленточные черви способны конкурировать с организмом-хозяином за витамин B_{12} и индуцировать его дефицит. В некоторых ситуациях, например во время беременности, при гипертиреозе, хронической инфекции и диссеминированной злокачественной опухоли, повышенная потребность в витамине B_{12} может вызвать относительный дефицит его даже при нормальной абсорбции.

Морфология. Результаты исследования костного мозга и крови при пернициозной анемии сходны с описанными ранее для всех мегалобластных анемий. В желудке обычно обнаруживается диффузный хронический гастрит (*см.* главу 17). Наиболее характерным изменением является *атрофия фундальных желез желудка*, захватывающая как главные, так и париетальные клетки, причем последние практически отсутствуют. Железистые эпителиальные клетки замещены секретирующими слизь бокаловидными клетками, напоминающими клетки, которые выстилают толстую кишку. Эта форма метаплазии носит название *интестинализации*. Некоторые клетки и их ядра увеличиваются в 2 раза, мегалобластные изменения аналогичны таковым в костном мозге. Со временем язык может стать гладким, лоснящимся, мясистым (*атрофический глоссит*). Атрофия слизистой оболочки желудка и метапластические изменения обусловлены аутоиммунитетом, а не дефицитом витамина B_{12}, поэтому парентеральное введение витамина B_{12} корригирует мегалобластные изменения в костном мозге и эпителиальных клетках пищеварительного тракта, но атрофические изменения в желудке и ахлоргидрия продолжают персистировать.

Поражения центральной нервной системы обнаруживаются в ≈ 75% случаев полностью развившейся пернициозной анемии, однако могут быть и в отсутствие явных гематологических изменений. Значимые изменения обнаруживаются в спинном мозге, где происходит демиелинизация дорсальных и латеральных путей, иногда с последующей утратой аксонов. Эти изменения приводят к спастическому параличу, сенсорной атаксии и тяжелым парестезиям в нижних конечностях. Реже происходят дегенеративные изменения в ганглиях задних корешков и периферических нервах (*см.* главу 28).

Клинические признаки. Вначале пернициозная анемия протекает без явных симптомов, поэтому к моменту обращения пациента к врачу анемия часто уже имеет тяжелую степень. В отсутствие лечения заболевание прогрессирует.

Признаки, на основании которых ставят диагноз «пернициозная анемия»: (1) мегалобластная анемия от умеренной до тяжелой степени; (2) лейкопения с присутствием гиперсегментированных гранулоцитов; (3) низкий уровень витамина B_{12} в сыворотке; (4) повышенный уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в сыворотке. Диагноз подтверждается резким увеличением количества ретикулоцитов и возвращением уровня гематокрита к норме начиная приблизительно с 5-го дня после парентерального введения витамина B_{12}. Антитела к внутреннему фактору, содержащиеся в сыворотке, высокоспецифичны для пернициозной анемии. Наличие антител к внутреннему фактору в большей степени свидетельствует о пернициозной анемии, чем наличие или отсутствие дефицита потребления витамина B_{12}.

Лица с атрофическими или метапластическими изменениями слизистой оболочки желудка, ассоциированными с пернициозной анемией, подвержены повышенному риску развития карциномы желудка (*см.* главу 17). Как было указано ранее, у лиц с дефицитом витамина B_{12} уровень гомоцистеина в сыворотке повышен. Такое повышение — фактор риска развития атеросклероза и тромбоза, и есть мнение, что дефицит витамина B_{12} повышает частоту сосудистой патологии. При парентеральной или высокодозной терапии витамином B_{12} *per os* анемию удается излечить, а периферические неврологические изменения начинают регрессировать или по меньшей мере не прогрессируют. Однако изменения слизистой оболочки желудка и риск развития рака желудка сохраняются.

Анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты

Дефицит фолиевой кислоты (а точнее, птероилмоноглутаминовой кислоты) приводит к развитию мегалобластной анемии с теми же характеристиками, что

присущи анемии вследствие дефицита витамина B_{12}. Производные FH_4 выполняют функцию промежуточного звена в переносе таких моноуглеродных групп, как формиловые и метильные, между различными соединениями (*см.* рис. 14.20). FH_4 служит акцептором моноуглеродных фрагментов, получаемых из таких агентов, как серин и формиминоглутаминовая кислота. Возникающие в результате этих процессов производные FH_4, в свою очередь, отдают приобретенные моноуглеродные фрагменты в реакциях синтеза различных метаболитов. Следовательно, FH_4 можно рассматривать в качестве биологического посредника в серии обменных процессов с участием моноуглеродных компонентов. К наиболее важным метаболическим процессам, зависимым от такого переноса, относят: (1) синтез пуринов; (2) превращение гомоцистеина в метионин (реакция, в которой также необходимо участие витамина B_{12}); (3) синтез дезокситимидилатмонофосфата. В первых двух реакциях FH_4 высвобождается из своего производного, выполнявшего функцию носителя моноуглеродной группы, и становится вновь доступной для акцепции другого моноуглеродного фрагмента, повторно поступая в донорский пул. В реакции синтеза дезокситимидинмонофосфата образуется дигидрофолат, который должен быть восстановлен дигидрофолатредуктазой для повторного входа в пул FH_4. Редуктазный этап имеет существенное значение, т.к. этот фермент чувствителен к ингибирующему действию различных агентов. Среди молекул, синтез которых зависит от фолатов, вероятно, биологически наиболее важной является дезокситимидинмонофосфат, поскольку эта молекула необходима для синтеза ДНК. Таким образом, подавление синтеза ДНК в результате дефицита как витамина B_{12}, так и фолиевой кислоты служит непосредственной причиной мегалобластоза.

Этиология. Существуют три главные причины дефицита фолиевой кислоты: (1) сниженное поступление в организм; (2) повышенная потребность; (3) нарушения утилизации (*см.* табл. 14.5). Человек полностью зависит от пищевых источников фолиевой кислоты. Ежедневная потребность в ней составляет 50–200 мкг. В большинстве случаев обычная диета содержит достаточное количество фолиевой кислоты. Наиболее богатым ее источником служит зелень, в частности салат латук, шпинат, спаржа и брокколи. Меньшее количество содержат некоторые фрукты (лимон, банан, дыня) и продукты животного происхождения (например, печень). Фолиевая кислота в этих продуктах присутствует в основном в форме фолилполиглутаматов. Полиглутаматы чувствительны к термической обработке (кипячение, пропаривание или жарение в течение 5–10 мин), при которой разрушается до 95% фолиевой кислоты. Кишечные конъюгазы расщепляют полиглутаматы на моноглутаматы, которые легко всасываются в проксимальном отделе тощей кишки. Во время абсорбции в кишечнике они превращаются в 5-метилтетрагидрофолаты, нормальную транспортную форму фолатов. Запасы фолатов в организме относительно ограниченны, и при недостаточном поступлении фолиевой кислоты с пищей дефицит может возникнуть уже через несколько недель или месяцев.

Сниженное поступление фолиевой кислоты в организм может происходить или в случае неадекватной диеты, или вследствие нарушений абсорбции в кишечнике. Полноценное питание с избытком обеспечивает фолиевой кислотой организм взрослого человека, т.е. дефицит фолиевой кислоты почти всегда возникает в результате недостаточного питания. Чаще всего это наблюдается у страдающих хроническим алкоголизмом, среди бедных, а также очень старых людей. У алкоголиков с циррозом печени механизм дефицита фолиевой кислоты может быть иным: обусловленным задержкой фолатов в печени, избыточным выведением с мочой и расстройством метаболизма фолиевой кислоты. В этих условиях мегалобластная анемия часто сопровождается общим дефицитом питания и проявлениями других авитаминозов, включая хейлоз, глоссит и дерматит. Синдромы мальабсорбции, такие как спру, могут привести к нарушению абсорбции фолиевой кислоты, как это происходит при диффузных инфильтративных заболеваниях тонкой кишки (например, при лимфоме). Кроме того, абсорбцию нарушают некоторые лекарственные средства, особенно антиконвульсант фенитоин и оральные контрацептивы.

В условиях поступления в организм нормального количества фолиевой кислоты, но при повышенной потребности в ней может возникнуть *относительный дефицит*. Это наблюдается во время беременности, в неонатальном периоде, при гематологических расстройствах, ассоциированных с гиперактивным гемопоэзом (гемолитических анемиях), и диссеминированных злокачественных опухолях. Во всех этих ситуациях потребность в повышенном синтезе ДНК делает недостаточным обычно нормальное поступление фолиевой кислоты с пищей.

Антагонисты фолиевой кислоты, в частности метотрексат, ингибируют активность дигидрофолатредуктазы и приводят к дефициту FH_4. При подавлении метаболизма фолиевой кислоты поражаются все быстро пролиферирующие клетки, особенно клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта. Многие химиотерапевтические агенты, используемые для лечения злокачественных опухолей, повреждают ДНК или ингибируют ее синтез посредством других механизмов. Эти вещества также вызывают мегалобластные изменения быстро пролиферирующих клеток.

Мегалобластная анемия, возникающая в случае дефицита фолиевой кислоты, идентична таковой при дефиците витамина B_{12}, поэтому диагноз «дефицит фолиевой кислоты» может быть поставлен лишь после определения сниженного уровня фолатов в сыворотке или эритроцитах. Как и при дефиците витамина B_{12}, уровень гомоцистеина в случае дефицита фолиевой кислоты в сыворотке повышен, но концентрация метилмалоната в норме, благодаря чему неврологические изменения не наблюдаются.

После введения фолиевой кислоты наблюдается быстрый гематологический ответ (о чем свидетельствует ретикулоцитоз), но необходимо иметь в виду, что лечение фолиевой кислотой устраняет также сим-

птомы анемии, вызванной дефицитом витамина B_{12}. Однако прием фолиевой кислоты не предотвращает (и может даже утяжелять) неврологическую симптоматику, типичную для состояния дефицита витамина B_{12}. В связи с этим при мегалобластной анемии до начала лечения фолиевой кислотой необходимо исключить дефицит витамина B_{12}.

Железодефицитная анемия

Дефицит железа — наиболее распространенное во всем мире расстройство, связанное с дефицитом питания. Железодефицитная анемия больше распространена в развивающихся странах, но эта форма анемии часто встречается в США, особенно у детей младшего возраста, молодых девушек и женщин в репродуктивном возрасте. Факторы, лежащие в основе железодефицитной анемии, в разных популяционных группах несколько различаются, и эти факторы лучше рассматривать в контексте нормального метаболизма железа [17].

Метаболизм железа. Среднесуточная диета в западных странах обычно содержит ≈ 10–20 мг железа, в основном в виде гема, присутствующего в продуктах животного происхождения (оставшаяся часть представляет собой неорганическое железо в растительной пище). Всасывается ≈ 20% железа, входящего в состав гема (*гемовое железо*), и 1–2% железа, не входящего в состав гема (*негемовое железо*). Таким образом, среднего содержания железа в диете западных стран достаточно, чтобы сбалансировать его ежедневную потерю. Общее содержание железа в организме в норме составляет 2 г у женщин и до 6 г у мужчин. Выделяют функциональный и запасной пулы железа (табл. 14.6). Около 80% функционального железа находятся в гемоглобине, остальные 20% приходятся на долю миоглобина и железосодержащих ферментов, таких как каталаза и цитохромы. Запасной пул, состоящий из гемосидерина и ферритина, содержит от 15 до 20% общего железа организма. Этот пул у здоровых молодых женщин меньше, чем у мужчин, главным образом из-за потери крови во время менструаций, но дефицит железа у женщин часто наблюдается в результате обильных менструаций или при повышенной потребности в железе во время беременности.

В организме происходит интенсивный обмен (рециклирование) железа между функциональным и запасным пулами (рис. 14.21). Железо в плазме транспортирует железосвязывающий гликопротеин (*трансферрин*), синтезируемый в печени. У здоровых людей трансферрин на ≈ 35% насыщен железом, и нормальный уровень железа в сыворотке составляет в среднем 120 мкг/дл у мужчин и 100 мкг/дл у женщин. Главная функция трансферрина — доставка железа клеткам, включая эритроидные клетки-предшественники, которым железо необходимо для синтеза гемоглобина. Эритроидные клетки-предшественники имеют высокоаффинные рецепторы трансферрина, опосредующие импорт железа путем эндоцитоза.

Свободное железо высокотоксично (*см.* главу 18), поэтому важно, чтобы железо запасного пула было секвестрировано. Это осуществляется путем прочного связывания железа запасного пула с ферритином или гемосидерином. Ферритин представляет собой распространенный во всех тканях организма комплекс белок–железо, в наибольшем количестве присутствующий в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах. В печени бóльшая часть ферритина находится в гепатоцитах. В других тканях, в частности селезенке и костном мозге, ферритин содержится в макрофагах. Гематоциты получают железо из плазмы крови, тогда как железо в макрофагах накапливается в результате разрушения эритроцитов. В клетках ферри-

ТАБЛИЦА 14.6 Распределение железа в организме здоровых молодых взрослых людей (мг)

Пул	Мужчины	Женщины
Общий	3450	2450
Функциональный		
Гемоглобин	2100	1750
Миоглобин	300	250
Ферменты	50	50
Запасной		
Ферритин, гемосидерин	1000	400

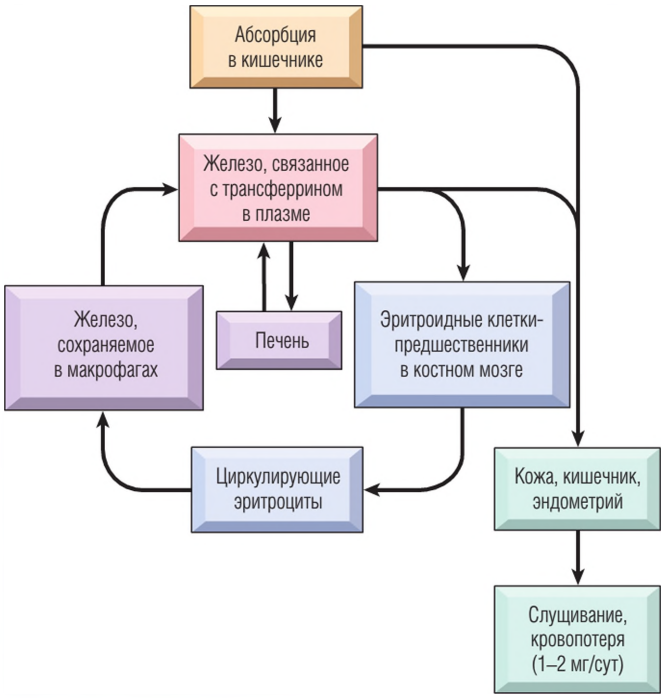


РИС. 14.21 Метаболизм железа. Железо, абсорбированное из кишечника, связывается с трансферрином плазмы и транспортируется в костный мозг, где доставляется развивающимся эритроцитам и включается в гемоглобин. Зрелые эритроциты поступают в кровоток, и через 120 сут их захватывают и разрушают макрофаги, главным образом в селезенке, печени и костном мозге. Там железо высвобождается из гемоглобина и включается в новый цикл, связываясь с трансферрином плазмы. Количество абсорбируемого из кишечника железа сбалансировано его потерей за счет слущивания кератиноцитов, энтероцитов и клеток эндометрия (у женщин).

тин содержится в цитозоле и лизосомах, в которых частично деградированная белковая оболочка ферритина агрегирует в гранулы гемосидерина. Железо в составе гемосидерина метаболически активно и окрашивается в сине-черный цвет при воздействии феррицианида калия, составляющего основу красителя берлинская лазурь. В нормальных условиях в организме обнаруживаются лишь следовые количества гемосидерина, в основном в макрофагах костного мозга, селезенки и печени. В перегруженных железом клетках бóльшая часть железа хранится в виде гемосидерина.

Поскольку ферритин поступает в плазму главным образом из запасного пула, уровень железа в плазме хорошо коррелирует с запасами железа в организме. При дефиците железа уровень ферритина в сыворотке всегда ниже 12 мкг/л, тогда как при перегрузке железом этот показатель достигает 5000 мкг/л. Физиологическое значение запасного пула железа состоит в том, что оно может быть быстро мобилизовано в случае возрастания потребности в нем, например после кровопотери.

Баланс железа поддерживается в основном за счет регуляции абсорбции алиментарного железа в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Железо необходимо для клеточного метаболизма, но высокотоксично в избытке, поэтому общие запасы железа в организме должны тщательно регулироваться. Не существует регулируемого пути экскреции железа, которая ограничена 1–2 мг/сут за счет слущивания эпителиальных клеток слизистой оболочки и кожи. По мере возрастания запасов железа абсорбция падает и наоборот. Пути, ответственные за абсорбцию железа, к настоящему времени изучены достаточно детально (рис. 14.22) и немного различаются у гемового и негемового [17]. Негемовое железо в просвете кишечника находится главным образом в трехвалентном состоянии (Fe^{3+}) и сначала должно быть восстановлено до двухвалентного (Fe^{2+}) посредством ферриредуктаз — цитохрома B и STEAP3. Затем Fe^{2+} транспортируется через апикальную мембрану двухвалентным металлотранспортером 1. Абсорбция негемового железа вариабельна и часто неэффективна; ее могут подавлять вещества, присутствующие в пище и стабилизирующие Fe^{3+}, и усиливать агенты, стабилизирующие Fe^{2+} (*см.* далее). Часто абсорбируются менее 5% негемового железа из пищи. В отличие от этого количество абсорбируемого гемового железа из гемоглобина, миоглобина и других продуктов животного происхождения достигает 25%. Гемовое железо переходит через апикальную мембрану в цитоплазму с помощью транспортеров, характеристики которых изучены не до конца. Здесь оно метаболизируется с высвобождением Fe^{2+}, которое поступает в общий пул вместе с Fe^{2+}, высвобожденным из негемового железа. Поступившее в дуоденальные клетки железо может транспортироваться в кровь или нет, что зависит от запасов железа в организме (*см.* далее). Fe^{2+}, предназначенное для поступления в циркуляцию, транспортируется из цитоплазмы через базолатеральную мембрану энтероцитов ферропортином. Этот процесс сопряжен с окислением Fe^{2+} до Fe^{3+}, осуществляемым ферриоксидазами гефестином и церулоплазмином. Вновь абсорбируемое Fe^{3+} быстро связывается с белком плазмы трансферрином, который доставляет железо клеткам-предшественникам эритроцитов в костном мозге (*см.* рис. 14.21). Двухвалентный металлотранспортер 1 и ферропортин, широко распространенные в организме, участвуют в транспорте железа в другие ткани. Например, двухвалентный металлотранспортер 1 опосредует поступление функционального железа, высвободившегося из

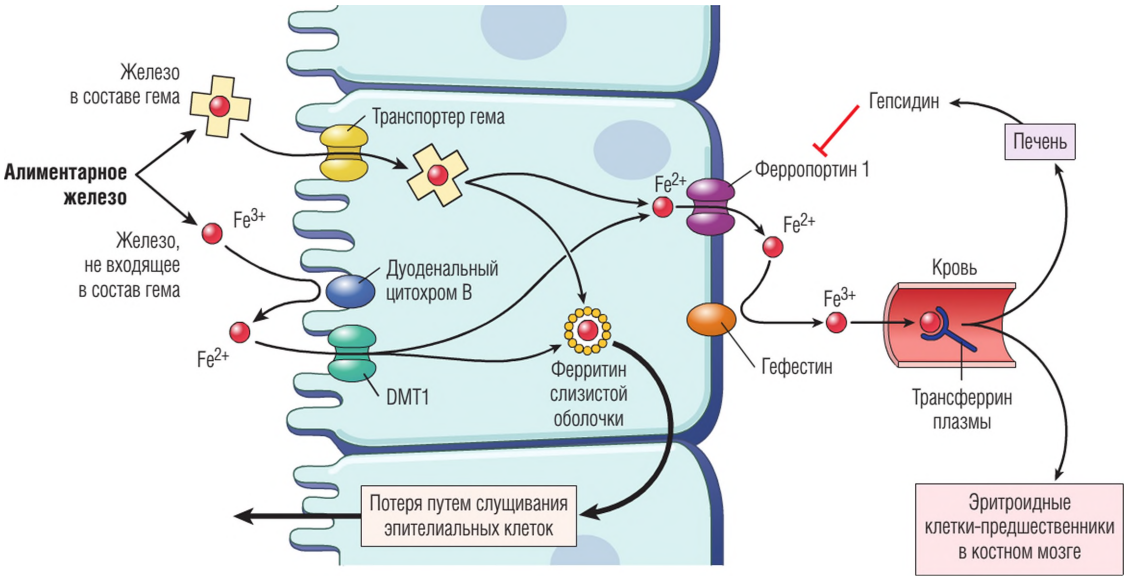


РИС. 14.22 Регуляция абсорбции железа. Показан захват железа эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки. Если запасов железа в организме достаточно и эритропоэтическая активность в норме, уровень гепсидина в плазме повышается. Это ведет к снижению уровня ферропортина и захватыванию абсорбированного железа, которое утрачивается при слущивании эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки. И наоборот, когда запасы железа в организме уменьшаются или усиливается эритропоэз, уровень гепсидина падает и активность ферропортина возрастает, в результате чего большее количество абсорбированного железа переносится на ферритин плазмы. DMT1 — двухвалентный металлотранспортер 1.

эндоцитированного трансферрина, в цитозоль клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге через мембраны лизосом, а ферропортин играет важную роль в высвобождении железа из запасного пула в макрофагах.

Абсорбцию железа регулирует гепсидин — небольшой циркулирующий пептид, синтезируемый в печени и высвобождаемый в ответ на повышение уровня железа в печени [17]. Гепсидин ингибирует перенос железа из энтероцитов в плазму, связывая ферропортин и вызывая его эндоцитоз и деградацию. В результате, как только уровень гепсидина возрастает, железо захватывается дуоденальными клетками в форме ферритина слизистых оболочек и утрачивается при отторжении этих клеток. Таким образом, когда организм переполняется железом, высокий уровень гепсидина ингибирует его абсорбцию в кровь. И наоборот, при низких запасах железа в организме синтез гепсидина падает, и это облегчает абсорбцию железа. Ингибируя ферропортин, гепсидин не только снижает захват железа из энтероцитов, но и супрессирует высвобождение железа из макрофагов, которые представляют собой важный источник железа, используемого эритроидными клетками-предшественниками для синтеза гемоглобина. Это обстоятельство играет важную роль в патогенезе анемии при хронических заболеваниях.

Изменение уровня гепсидина имеет первостепенное значение при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма железа. Как будет указано далее, анемию при хронических заболеваниях частично вызывают воспалительные медиаторы, повышающие продукцию гепсидина в печени [18]. Редкую форму микроцитарной анемии вызывают мутации, блокирующие TMPRSS6 — печеночную трансмембранную серинпротеазу, в норме супрессирующую продукцию гепсидина, когда запасы железа снижены. У пациентов с такой мутацией повышен уровень гепсидина, что приводит к падению абсорбции железа и отсутствию ответа на терапию железосодержащими препаратами. И наоборот, активность гепсидина несоразмерно низка как при первичном, так и при вторичном *гемохроматозе* — синдроме, возникающем при системной перегрузке железом. Вторичный гемохроматоз может развиться при заболеваниях, ассоциированных с неэффективным гемопоэзом, например при большой β-талассемии и МДС (*см.* главу 13). Посредством еще недостаточно изученных механизмов неэффективный эритропоэз супрессирует образование гепсидина в печени даже при высоком уровне запасов железа. Как указано в главе 18, различные наследственные формы первичного гемохроматоза ассоциируются с мутациями гепсидина или генов, регулирующих его экспрессию.

Этиология. Причинами дефицита железа могут быть: (1) недостаток железа в пище; (2) нарушение абсорбции; (3) повышенная потребность в железе; (4) хроническая кровопотеря (что наиболее важно). Чтобы поддерживать нормальный баланс железа, каждые сутки из пищи должно абсорбироваться ≈ 1 мг железа. Поскольку из поступающего с пищей железа абсорбируется только 10–15%, то ежедневно в организм взрослого мужчины должно поступать 7–10 мг железа, а взрослой женщины — 7–20 мг. Среднесуточный прием железа с пищей в западных странах составляет ≈ 15–20 мг, это количество для большинства мужчин избыточно, а для многих женщин — минимально необходимо. Биодоступность железа в пище — столь же важный фактор, как и его общий уровень. Железо гема абсорбируется в гораздо большей степени, чем неорганическое железо, на абсорбцию которого влияют другие компоненты пищи. Абсорбцию неорганического железа повышают аскорбиновая кислота, лимонная кислота, аминокислоты и сахара, присутствующие в пище, а ингибируют абсорбцию соли дубильной кислоты (содержатся в чае), карбонаты, оксалаты и фосфаты.

Недостаток железа в пище редко встречается в развитых странах, где ≈ 65% алиментарного железа представлено в легко абсорбируемой гемовой форме, обеспечиваемой мясной пищей. Иное наблюдается в развивающихся странах, где источником железа служит в основном растительная пища, в которой оно присутствует в плохо абсорбируемой неорганической форме. Недостаток железа в пище отмечается в особых группах населения:

- *грудные дети*, составляющие группу высокого риска вследствие очень малого содержания железа в грудном молоке. Грудное молоко человека содержит лишь ≈ 0,3 мг/л железа. Количество железа в коровьем молоке в 2 раза выше, однако его биодоступность низкая;
- *бедные люди*, питание которых недостаточно в любом возрасте вследствие социально-экономических причин;
- *пожилые люди*, употребляющие мало мяса в силу низких доходов или плохого состояния зубов;
- *подростки*, употребляющие нездоровую (суррогатную) пищу.

Нарушение абсорбции происходит при спру, стеаторее и хронической диарее. Гастрэктомия ухудшает абсорбцию, уменьшая содержание соляной кислоты и время прохождения пищи через двенадцатиперстную кишку. Как указано ранее, на абсорбцию влияют также специфические компоненты пищи.

Повышенная потребность в железе служит важной причиной его дефицита у детей и подростков, а также у женщин во время беременности и в период предменопаузы. Женщины из бедных слоев общества, много и часто рожающие, имеют крайне высокий риск развития дефицита железа.

Наиболее распространенной причиной дефицита железа в западных странах является хроническая кровопотеря. Наружное кровотечение или геморрагии в желудочно-кишечный, мочевой либо половой тракты истощают запасы железа. При дефиците железа у взрослых мужчин и женщин после менопаузы в западных странах следует прежде всего думать о кровотечении в желудочно-кишечном тракте, если не доказано иное. Сразу же пытаться объяснить дефицит железа у таких лиц другими причинами — значит пропустить скрытый рак органов пищеварения или другое пора-

жение с кровотечением. При внимательном клиническом исследовании пациента с необъяснимой железодефицитной анемией иногда обнаруживают скрытое кровотечение или опухоль и тем самым спасают жизнь больного.

Патогенез. Независимо от причин дефицит железа приводит к микроцитарной гипохромной анемии. В начале хронической кровопотери или развития других состояний на фоне отрицательного баланса железа его резервов в форме ферритина и гемосидерина может быть достаточно, чтобы поддержать нормальные уровни гемоглобина, гематокрита, железа в сыворотке и насыщение им трансферрина. В результате прогрессирующего истощения этих резервов сначала снижаются уровни железа в сыворотке и насыщения им трансферрина, не вызывая анемии. На этой ранней стадии возрастает эритроидная активность в костном мозге. Анемия появляется лишь тогда, когда запасы железа истощены полностью, что сопровождается снижением содержания железа в сыворотке, ферритина и уровня насыщения железом трансферрина.

Морфология. В костном мозге повышается (от низкого уровня до умеренного) количество эритроидных клеток-предшественников. Диагностически важным признаком служит *отсутствие железа в макрофагах костного мозга*, лучше всего определяемое с помощью окрашивания аспиратов костного мозга берлинской лазурью. В мазках периферической крови эритроциты выглядят небольшими (*микроцитарными*) и бледными (*гипохромными*). Нормальные эритроциты с достаточным содержанием гемоглобина имеют центральную зону просветления величиной примерно 1/3 диаметра клетки. При развившейся железодефицитной анемии эта зона увеличена, а гемоглобин виден лишь как узкий ободок (рис. 14.23). Характерным является также *пойкилоцитоз*.

Клинические признаки. Клинические проявления анемии неспецифичны и подробно были описаны ранее. Доминирующие признаки и симптомы часто обусловлены причинами развития анемии, например желудочно-кишечными или гинекологическими заболеваниями, недостаточным питанием, беременностью и мальабсорбцией. При тяжелом и продолжительном дефиците железа истощение железосодержащих ферментов в клетках всего организма проявляется также *койлонихией* (вогнутые ногти), алопецией, атрофическими изменениями языка и слизистой оболочки желудка и кишечной мальабсорбцией. Снижение количества железа в центральной нервной системе может привести к извращению аппетита (*пикацизму*), при котором больные начинают употреблять в пищу несъедобные предметы, например глину, или такие пищевые ингредиенты, как мука. У больных периодически отмечаются движения нижних конечностей во время сна. Дегенерация мышц пищевода, микроцитарная гипохромная анемия и атрофический глоссит — триада главных признаков редкого *синдрома Пламмера–Винсона* (*см.* главу 17).

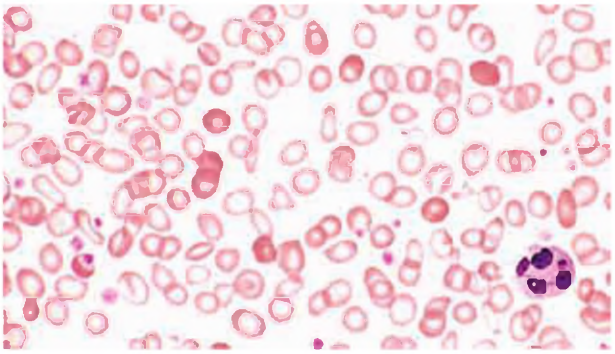


РИС. 14.23 Микроцитарная гипохромная железодефицитная анемия (мазок периферической крови). Обратите внимание на мелкие эритроциты с узким ободком из гемоглобина. Некоторые из них имеют вытянутую форму («клетки-карандаши»). От этих клеток разительно отличаются немногочисленные, содержащие нормальное количество гемоглобина эритроциты, присутствующие в крови пациента после недавно проведенной гемотрансфузии [предоставлено Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Диагноз «железодефицитная анемия» основывают на данных лабораторных исследований. Уровни гемоглобина и гематокрита обычно умеренно снижены. Также наблюдаются микроцитоз, гипохромия и умеренная степень пойкилоцитоза. Содержание железа и ферритина в сыворотке снижено, а общая железосвязывающая способность плазмы, отражающая уровень трансферрина, высока. Низкий уровень железа в сыворотке в совокупности с повышенной железосвязывающей способностью плазмы приводит к падению насыщения трансферрина ниже 15%. Уменьшение запасов железа ингибирует синтез гепсидина, и его уровень в сыворотке снижается. При неосложненном дефиците железа терапия железосодержащими препаратами *per os* примерно через 5–7 сут приводит к повышению количества ретикулоцитов, затем наблюдается постепенное увеличение количества эритроцитов и нормализация показателей красной крови.

Анемия при хронических заболеваниях

Нарушение продукции эритроцитов, ассоциированное с хроническими заболеваниями, — распространенная причина анемии среди госпитализированных пациентов в США. Такая анемия связана с уменьшением пролиферации эритроидных клеток-предшественников и нарушением утилизации железа. Хронические заболевания, ассоциированные с данной формой анемии, делят на три категории:

1. *Хронические микробные инфекции*, например остеомиелит, бактериальный эндокардит, абсцесс легких.
2. *Хронические иммунные заболевания*, например ревматоидный артрит и регионарный энтерит.
3. *Неоплазии*, например карциномы легкого и молочной железы и лимфома Ходжкина.

Анемия при хронических заболеваниях возникает в условиях персистирующего системного воспаления и ассоциируется с низким уровнем железа в сыворотке, уменьшенной общей железосвязывающей способностью плазмы и обильными запасами железа в тканевых макрофагах. Наблюдаемым отклонениям способству-

ют различные эффекты воспаления. Наиболее важные из них связаны с некоторыми воспалительными медиаторами, особенно IL-6, стимулирующими повышенную продукцию гепсидина в печени [17, 18]. Как было указано при описании железодефицитной анемии, гепсидин ингибирует функцию ферропортина в макрофагах и уменьшает перенос железа из запасного пула к развивающимся эритроидным клеткам-предшественникам в костном мозге. В результате эритроидные клетки-предшественники «голодают» при избытке железа. Кроме того, эти клетки пролиферируют неадекватно, т.к. уровень эритропоэтина несоразмерно низок для анемии данной степени. Точный механизм всех этих нарушений неясен. Однако у трансгенных мышей, экспрессирующих высокий уровень гепсидина, развивается микроцитарная анемия, ассоциированная с низким уровнем эритропоэтина [19], указывая на то, что гепсидин прямо или косвенно подавляет продукцию эритропоэтина.

Какова причина секвестрации железа при воспалении? Наиболее вероятным выглядит предположение, что она служит средством усиления способности организма противостоять определенным инфекциям, особенно вызываемым бактериями (например, *H. Influenzae*), которым железо необходимо для проявления патогенных свойств. В связи с этим следует заметить, что гепсидин структурно сходен с дефензинами (семейством пептидов, обладающих естественной антибактериальной активностью). Это проливает свет на еще не выясненные, но интригующие взаимоотношения, существующие между воспалением, врожденным иммунитетом и метаболизмом железа.

Анемия при хронических заболеваниях обычно слабая, доминируют симптомы основного заболевания. Эритроциты могут быть нормоцитарными нормохромными или микроцитарными гипохромными, как при железодефицитной анемии. Наличие увеличенных запасов железа в макрофагах костного мозга, высокий уровень ферритина в сыворотке и сниженная общая железосвязывающая способность плазмы позволяют легко исключить дефицит железа как причину анемии. Только успешное лечение основного заболевания дает возможность надежного устранения анемии. Однако у некоторых пациентов, в частности со злокачественной опухолью, благоприятный эффект оказывает введение эритропоэтина.

Апластическая анемия

Апластическая анемия — это синдром хронической первичной недостаточности гемопоэза с одновременным присутствием панцитопении (анемии, нейтропении и тромбоцитопении). По всей видимости, у большинства пациентов развитие заболевания инициируют аутоиммунные механизмы [20]. Способствующим фактором, по крайней мере у некоторых пациентов, вероятно, служат наследственные или приобретенные нарушения КСК.

Этиология. Наиболее распространенные причины апластической анемии перечислены в табл. 14.7. Большинство случаев известной этиологии связано с воздействием химических веществ и лекарственных средств. Некоторые препараты и химические вещества (включая многие противоопухолевые химиотерапевтические вещества и органический растворитель бензол) вызывают дозозависимую и обратимую супрессию костного мозга. В других случаях апластическая анемия возникает непредсказуемым образом по типу идиосинкразии в ответ на лекарственные средства (например, хлорамфеникол и соли золота), обычно не вызывающие супрессию костного мозга.

ТАБЛИЦА 14.7 Причины апластической анемии

Приобретенные анемии
Идиопатическая
Аномалии стволовых клеток
Иммунная реакция
Вызванная химическими агентами
Дозозависимые эффекты
Алкилирующие агенты
Антиметаболиты
Бензол
Хлорамфеникол
Неорганические соединения мышьяка
Идиосинкратическая
Хлорамфеникол
Фенилбутазон
Органические соединения мышьяка
Метилфенилэтилгидантоин
Карбамазепин
Пеницилламин
Соли золота
Вызванная физическими агентами
Облучение всего тела
Вызванная вирусами
Вирус гепатита
Цитомегаловирус
Вирус Эпштейна–Барр
Вирус *varicella zoster*
Наследственные анемии
Дефекты белкового комплекса, необходимого для репарации ДНК
Дефекты теломеразы

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Персистирующая аплазия костного мозга может появиться после различных вирусных инфекций; чаще всего после вирусного гепатита типа не-A, не-B, не-C, не-G (5–10% случаев). Почему апластическая анемия возникает только у некоторых индивидов, до сих пор неизвестно.

Облучение всего тела может разрушать КСК в зависимости от дозы облучения. У лиц, получавших терапевтическое облучение или подвергшихся облучению в результате несчастного случая (например, как это было в Чернобыле), существует риск развития аплазии костного мозга.

В основе некоторых форм апластической анемии лежат *наследственные дефекты. Анемия Фанкони* представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефектами мультибелкового комплекса, необходимого для репарации ДНК (*см.* главу 7) [21]. Гипофункция костного мозга становится очевид-

ной в раннем периоде жизни и обычно сопровождается множественными врожденными аномалиями, например гипоплазией почек и селезенки, аномалиями костей, чаще всего большого пальца кисти и лучевых костей. *Наследственные дефекты теломеразы* обнаруживаются в 5–10% случаев апластической анемии, возникающей у взрослых [22]. Напомним, что теломераза необходима для клеточного «бессмертия» и неограниченной репликации (*см.* главы 1, 7), поэтому последствием частичного дефицита активности теломеразы могут быть преждевременное истощение КСК и аплазия костного мозга. *Аномально короткие теломеры*, которые обнаруживаются в клетках костного мозга у 50% лиц, страдающих апластической анемией, встречаются более часто, чем мутации теломеразы. Остается неясным, обусловлено ли это укорочение какими-то другими дефектами теломеразы или является следствием избыточной репликации стволовых клеток.

В большинстве случаев инициирующий фактор идентифицировать не удается; ≈ 65% случаев попадает в эту *идиопатическую* категорию.

Патогенез. Патогенез апластической анемии изучен не полностью. Маловероятно, что в основе всех случаев лежит единый механизм. Однако очевидно, что существуют два основных этиологических фактора: *внешняя, иммуноопосредованная супрессия костномозговых клеток-предшественников* и *внутренняя аномалия стволовых клеток* (рис. 14.24).

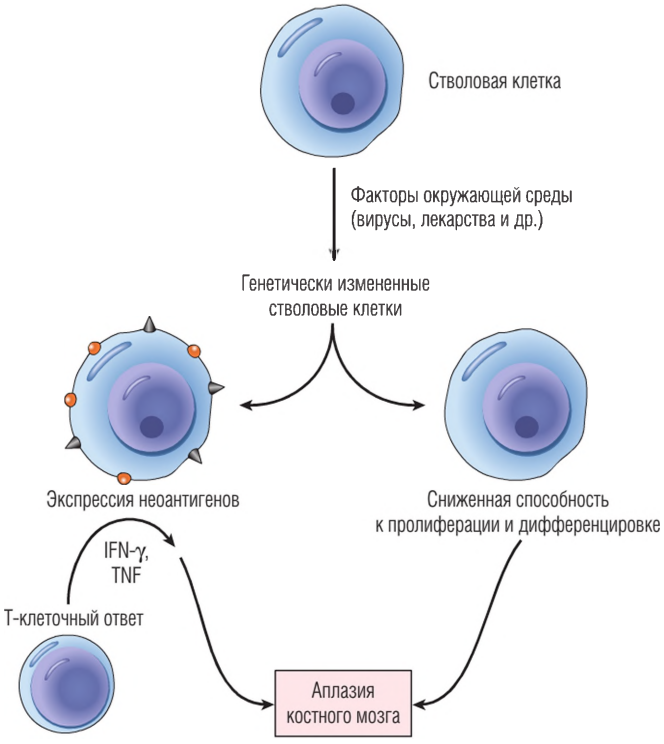


РИС. 14.24 Патофизиология апластической анемии. Поврежденные стволовые клетки могут продуцировать дочерние клетки, экспрессирующие неоантигены, которые вызывают аутоиммунную реакцию, или же образуют клональную популяцию со сниженной пролиферативной активностью. В обоих случаях возможна аплазия костного мозга. IFN — интерферон; TNF — фактор некроза опухоли.

Все большее внимание привлекает экспериментальная модель, в которой активированные Т-клетки супрессируют КСК. Вначале могут произойти антигенные изменения стволовых клеток в результате действия лекарственных средств, инфекционных агентов или других, неизвестных внешних воздействий. Это вызывает клеточный иммунный ответ, в течение которого активированные T_H1-клетки продуцируют цитокины, например IFN-γ и TNF, которые супрессируют и убивают гемопоэтические клетки-предшественники. Такое представление подкрепляется рядом наблюдений.

Исследование немногих сохраняющихся при апластической анемии стволовых клеток костного мозга показало, что у них повышена экспрессия генов, участвующих в апоптозе и активирующих пути клеточной гибели. Примечательно, что экспрессия тех же генов повышена у нормальных стволовых клеток, подвергнутых действию IFN-γ.

Еще более убедительные (основанные на клиническом опыте) данные получены при изучении эффектов иммуносупрессивной терапии. Антитимоцитарный глобулин и другие иммуносупрессивные агенты, например циклоспорин, вызывают реакцию в 60–70% случаев. Предполагают, что действие этих лекарственных средств основано на супрессии или гибели клонов аутореактивных Т-клеток. Природа антигенов, распознаваемых аутореактивными Т-клетками, изучена недостаточно. В некоторых случаях мишенями могут быть связанные с GPI белки. Этим можно объяснить связь апластической анемии и пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Альтернативное предположение о том, что апластическая анемия возникает в результате фундаментальных дефектов стволовых клеток, подтверждается присутствием кариотипических аберраций, случайной трансформацией аплазии в миелоидную неоплазию (например, в миелодиспластический синдром либо острую миелоидную лейкемию) и связью с аномально короткими теломерами. Некоторые воздействия на костный мозг (или предрасположенность к повреждению ДНК), вероятно, влекут за собой нарушения, ограничивающие способность стволовых клеток к пролиферации и дифференцировке. Если повреждение значительное, развивается апластическая анемия.

Указанные механизмы не являются взаимоисключающими, поскольку генетически измененные стволовые клетки также могут экспрессировать неоантигены и тем самым служить мишенями для Т-клеток.

Морфология. Заметно обедненный клетками костный мозг в значительной степени лишен гемопоэтических клеток. Нередко остаются только жировые клетки, фиброзная строма, рассеянные лимфоциты и плазматические клетки. Аспирация костного мозга часто дает мало материала («сухой прокол»), поэтому для исследования лучше всего использовать биоптаты костного мозга (рис. 14.25). Другие неспецифические патологические изменения — гранулоцитопения и тромбоцитопения — обусловлены мукокутанными бактериальными инфекциями и аномальным кровотечением соответственно. Проведение множественных трансфузий при анемии индуцирует развитие системного гемосидероза.

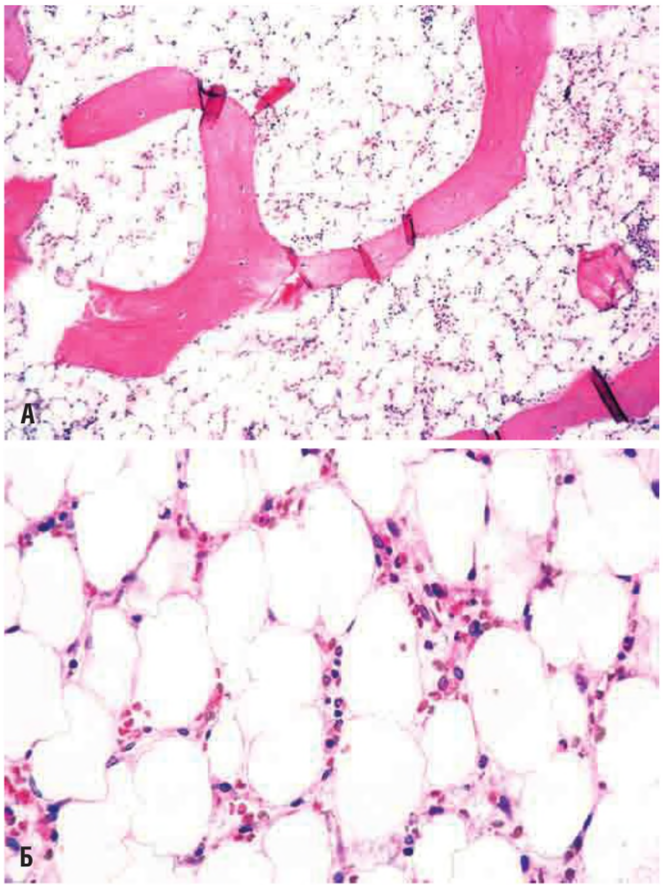


РИС. 14.25 Апластическая анемия (биоптат костного мозга). Заметное снижение количества клеток в костном мозге, содержащем в основном жировые клетки. **(А)** Малое увеличение. **(Б)** Большое увеличение [предоставлено Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Клинические признаки. Апластическая анемия наблюдается в любом возрасте и не зависит от пола. Обычно начало болезни бессимптомно. Первые проявления варьируют в зависимости от того, какая клеточная линия преимущественно поражена, однако в конечном итоге возникает панцитопения с ожидаемыми последствиями. Анемия вызывает прогрессирующую слабость, бледность и одышку. О тромбоцитопении свидетельствуют петехии и экхимозы. Нейтропения приводит к развитию частых и персистирующих минорных инфекций или внезапных озноба, лихорадки и общей слабости. Спленомегалия, как правило, отсутствует. Если же она есть, то диагноз «апластическая анемия» должен быть подвергнут тщательной проверке. Со стороны эритроцитов обычно отмечается слабо выраженный нормохромный макроцитоз, а ретикулоцитопения присутствует всегда.

Диагноз основывают данными исследований биоптатов костного мозга. Важно отличить апластическую анемию от других типов панцитопении, таких как алейкемическая лейкемия и МДС (*см.* главу 13), которые могут иметь идентичные клинические проявления. При апластической анемии костный мозг обычно значительно обеднен клетками, тогда как миелоидные неоплазии ассоциируются с гиперклеточным костным мозгом, заполненным неопластическими клетками-предшественниками.

Прогноз вариабелен [20]. Трансплантация костного мозга — терапия выбора, если есть подходящий донор, что обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 75% случаев. Организм пожилых пациентов и тех больных, которым не смогли подобрать подходящего донора, часто хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию.

Истинная эритроцитарная аплазия

Истинная эритроцитарная аплазия — это первичное заболевание костного мозга, при котором поражены только эритроидные клетки-предшественники. В тяжелых случаях эти клетки полностью исчезают из костного мозга. Заболевание может быть связано с неоплазиями, в частности с тимомой и крупноклеточной гранулярной лимфоцитарной лейкемией (*см.* главу 13), развиваться после введения некоторых лекарственных средств, при аутоиммунных заболеваниях и парвовирусной инфекции (*см.* далее). Возможно, в большинстве случаев, за исключением парвовирусной инфекции, в основе заболевания лежит аутоиммунный механизм. При наличии тимомы резекция этой опухоли приводит к гематологическому улучшению у ≈ 50% пациентов, возможно вследствие того, что опухоль служит источником клеток, супрессирующих костный мозг. В отсутствие тимомы благоприятный эффект часто дает иммуносупрессивная терапия. В редких случаях (например, при наличии у пациента патогенных аутоантител, нейтрализующих эритропоэтин и образующихся *de novo*, или после введения рекомбинантного эритропоэтина) оказывается эффективным плазмаферез.

Эритроцитарная аплазия, вызванная парвовирусом

Особую форму эритроцитарной аплазии вызывает парвовирус B19, преимущественно инфицирующий и разрушающий клетки-предшественники эритроцитов. Здоровые в остальном лица выздоравливают в течение 1–2 нед, поэтому аплазия носит преходящий характер и клинически незначима. Однако у лиц с умеренной или тяжелой гемолитической анемией даже кратковременное прекращение эритропоэза приводит к быстрому ухудшению анемии, вызывая апластический криз. При сильной иммуносупрессии (например, у пациентов с запущенной ВИЧ-инфекцией) неэффективный иммунный ответ иногда создает условия для персистенции инфекции, что приводит к хронической эритроцитарной аплазии и умеренной или тяжелой анемии.

Другие формы недостаточности костного мозга

Миелофтизная (*миелопатическая*) *анемия* — это форма недостаточности костного мозга, при которой патологический процесс приводит к вытеснению нормальных элементов костного мозга. Наиболее распростра-

ненной причиной служат метастазирующие опухоли, чаще всего карцинома молочной железы, легких или простаты. Однако любой инфильтративный процесс (например, гранулематозное заболевание), вовлекающий костный мозг, может вызвать идентичные изменения. Необходимо учитывать, что миелофтизная анемия является также признаком фазы истощения при миелопролиферативных заболеваниях (*см.* главу 13). Все эти заболевания нарушают структуру и приводят к фиброзу костного мозга, в результате происходит замещение нормальных костномозговых элементов и нарушаются механизмы регуляции выхода эритроцитов и гранулоцитов из костного мозга. Последнее обстоятельство приводит к аномальному высвобождению ядросодержащих эритроидных клеток-предшественников и незрелых гранулоцитарных форм (*лейкоэритробластозу*). В мазках периферической крови обнаруживаются деформированные эритроциты (в форме капли слезы), изменение формы которых, как полагают, происходит во время затрудненного выхода из фиброзного костного мозга.

Хроническая почечная недостаточность, какова бы ни была ее причина, почти неизбежно ассоциируется с анемией, степень которой приблизительно пропорциональна тяжести уремии. В данном случае анемия обусловлена рядом факторов, однако основной причиной является снижение синтеза эритропоэтина поврежденными почками, что приводит к недостаточной продукции эритроцитов. Этому способствует неклеточный дефект, уменьшающий продолжительность жизни эритроцитов, а также дефицит железа вследствие дисфункции тромбоцитов и повышенной кровоточивости, часто встречающейся при уремии. Введение рекомбинантного эритропоэтина существенно улучшает состояние больного анемией, но для оптимального ответа может понадобиться одновременная заместительная терапия железосодержащими препаратами.

Гепатоцеллюлярная болезнь печени независимо от причины (токсикоз, инфекция, цирроз) ассоциируется с анемией, связанной со снижением функции костного мозга. Дефицит фолиевой кислоты и железа, обусловленный плохим питанием и повышенной кровопотерей, в этих условиях может усилить анемию. Поражаются преимущественно эритроидные клетки-предшественники. Снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов менее выражено. Анемия часто бывает слабо макроцитарной вследствие изменения обмена липидов, ассоциированного с печеночной недостаточностью и вызывающего отложение фосфолипидов и холестерина в мембране эритроцитов.

Эндокринные заболевания, в частности гипотиреоз, также могут быть связаны со слабой нормоцитарной нормохромной анемией.

Полицитемия

Термином «полицитемия» обозначают аномально высокое количество эритроцитов, обычно сопровождающееся повышением уровня гемоглобина. Увеличение количества эритроцитов считают *относительным*, когда оно связано со снижением объема плазмы (*гемоконцентрацией*), или *абсолютным*, когда обусловлено повышением общей массы эритроцитов. *Относительная полицитемия* возникает в результате дегидратации, например в случае потери жидкости при продолжительной рвоте или диарее либо избыточного применения диуретиков. Относительная полицитемия ассоциируется также с заболеванием неизвестной этиологии — *стрессорной полицитемией*, или *синдромом Гайсбека*. Пациенты обычно страдают гипертензией, ожирением и находятся в состоянии тревоги (стресса). *Абсолютная полицитемия* является *первичной*, когда возникает вследствие естественного дефекта гемопоэтических клеток-предшественников, и *вторичной*, если ответ эритроидных клеток-предшественников обусловлен повышением уровня эритропоэтина. Патофизиологическая классификация полицитемий приведена в табл. 14.8.

Наиболее частой формой *первичной полицитемии* является *истинная полицитемия* — миелопролиферативное заболевание, ассоциированное с мутациями, приводящими к независимому от эритропоэтина росту клеток-предшественников эритроцитов (*см.* главу 13). Другая, редкая форма первичной полицитемии возникает в результате мутаций рецептора эритропоэтина, индуцирующих независимую от эритропоэтина активацию этого рецептора. Один из индивидов, имеющих такую редкую мутацию, выиграл золотую олимпийскую медаль в лыжных гонках благодаря преимуществу, которое ему обеспечил такого рода естественный «допинг»!

Вторичные полицитемии развиваются вследствие компенсаторного или патологического повышения секреции эритропоэтина. Последнее связано с опухолями, секретирующими эритропоэтин, и с редким

ТАБЛИЦА 14.8 Патофизиологическая классификация полицитемий

Относительные
Снижение объема плазмы
Абсолютные
Первичные (низкий уровень эритропоэтина)
Истинная полицитемия
Наследственные мутации рецептора эритропоэтина
Вторичные (высокий уровень эритропоэтина)
Компенсаторные
Легочные заболевания
Проживание в условиях высокогорья
Цианотическая болезнь сердца
Паранеопластические
Опухоли, секретирующие эритропоэтин (например, почечно-клеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, мозжечковая гемангиобластома)
Мутантный гемоглобин с высокой аффинностью к кислороду
Наследственные дефекты, стабилизирующие HIF-1α
Чувашская полицитемия (гомозиготные мутации *VHL*)
Мутации пролилгидроксилазы

HIF-1α — гипоксия-индуцибельный фактор 1α.

наследственным дефектом, стабилизирующим HIF-1α, — фактором, индуцирующим гипоксию и стимулирующим транскрипцию гена эритропоэтина [23].

Геморрагические заболевания

Избыточное кровотечение может быть обусловлено: (1) повышенной ломкостью сосудов; (2) дефицитом или дисфункцией тромбоцитов; (3) нарушениями коагуляции как таковыми или в комбинации. Прежде чем приступить к обсуждению специфических геморрагических заболеваний (*геморрагического диатеза*), обсудим лабораторные тесты, используемые для оценки гемостатических функций. В нормальном гемостатическом ответе организма участвуют стенка кровеносных сосудов, тромбоциты и каскад коагуляции (*см.* главу 4). Для оценки механизмов гемостаза определяют следующие показатели:

- *протромбиновое время*. Этот тест используют для оценки внешнего и общего путей коагуляции. Время коагуляции плазмы после добавления экзогенного источника тканевого тромбопластина (например, экстракта мозга) и Ca^{2+} измеряют в секундах. Удлинение протромбинового времени наблюдается при дефиците или дисфункции факторов V, VII, X, протромбина и фибриногена;
- *частичное тромбопластиновое время*. В этом тесте оценивают внутренний и общий пути коагуляции. Коагуляцию плазмы после добавления каолина, цефалина и Ca^{2+} измеряют в секундах. Каолин активирует контактозависимый фактор XII, а цефалин замещает фосфолипиды тромбоцитов. Удлинение частичного тромбопластинового времени может быть вызвано дефицитом или дисфункцией факторов V, VIII, IX, X, XI или XII, протромбина, фибриногена, а также ингибирующим действием антител к фосфолипидам (*см.* главу 4);
- *количество тромбоцитов*. Определяют в крови с добавлением антикоагулянта, используя электронный счетчик частиц. Нормальная область значений этой величины находится в диапазоне от 150×10^3 до 300×10^3 клеток/мкл. Выход за пределы этого диапазона должен быть подтвержден визуально путем изучения мазка периферической крови, т.к. при автоматическом подсчете тромбоцитопения может оказаться ложной. Высокие цифры могут быть признаком миелопролиферативного заболевания, например эссенциального тромбоцитоза (*см.* главу 13);
- *функции тромбоцитов*. В настоящее время не существует одного теста, позволяющего оценить сложные функции тромбоцитов. Одним из давно существующих показателей является время, необходимое для остановки кровотечения после стандартного прокола кожи. Однако для проведения этого теста необходимо время, он труден для точного выполнения и не является хорошим предиктором кровотечения при гемостатическом стрессе (например, хирургическом вмешательстве). В связи с указанными ограничениями применение данного теста в последние годы существенно сократилось. Новые инструментальные методы, предназначенные для оценки функции тромбоцитов в условиях высокого напряжения сдвига, выглядят многообещающими, однако еще не отвечают требованиям, предъявляемым к идеальному скрининг-тесту. Другими специализированными тестами, которые могут оказаться полезными в некоторых клинических условиях, являются тесты агрегации тромбоцитов, измеряющие способность тромбоцитов агрегировать в ответ на агонисты, подобные тромбину. Сюда же относятся тесты, количественно и качественно характеризующие фактор Виллебранда (WF) (*см.* главу 4), играющий важную роль в адгезии тромбоцитов к ВКМ.

Существуют также специализированные тесты для определения уровней специфических факторов коагуляции, фибриногена, продуктов расщепления фибрина и циркулирующих антикоагулянтов.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ АНОМАЛИЯМИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Заболевания этой категории, называемые *нетромбоцитопенической пурпурой*, наблюдаются относительно часто, но не создают серьезных проблем. Чаще всего возникают небольшие геморрагии (петехии и пурпура) в коже или слизистой оболочке, особенно десен. Однако иногда могут произойти более значительные кровоизлияния в суставы, мышцы и поднадкостничные области или же геморрагии принимают форму меноррагии, носовых кровотечений или гематурии. Количество тромбоцитов, время кровотечения и результаты коагуляционных тестов (протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время) обычно остаются нормальными.

Геморрагии в результате аномалий сосудистой стенки наблюдаются при разнообразных клинических состояниях:

- многие *инфекции* индуцируют петехии и пурпуру, особенно септицемия, вызванная менингококками и другими бактериями, инфекционный эндокардит и некоторые риккетсиозы. Микроорганизмы поражают стенку микрососудов (*васкулит*) и вызывают диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Если вовремя не диагностировать менингококковую септицемию как причину петехий и пурпуры, последствия могут быть для пациента фатальными;
- *реакции на лекарственные средства* иногда проявляются в виде петехий и пурпуры на коже без тромбоцитопении. Во многих случаях сосудистое поражение опосредовано отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов, индуцированным лекарственными средствами. Это

приводит к лейкокластическому васкулиту вследствие реакции гиперчувствительности (*см.* главу 11);

- *цинга и синдром Элерса–Данло* ассоциируются с микрососудистыми геморрагиями, возникающими в результате дефектов коллагена, ослабляющих сосудистую стенку. Тот же механизм может обусловить спонтанную пурпуру, часто обнаруживаемую у пожилых, и кожные геморрагии при *синдроме Кушинга*, когда из-за истощения белков под влиянием избыточной продукции кортикостероидов происходит потеря околососудистой поддерживающей ткани;
- *геморрагическая пурпура Шенлейна–Геноха* — это системное заболевание неизвестного генеза, связанное с реакцией гиперчувствительности и характеризующееся пурпурой, коликами, полиартралгией и острым гломерулонефритом (*см.* главу 20). Все эти явления обусловлены отложением циркулирующих иммунных комплексов в сосудах всего организма и мезангиальных областях клубочков;
- *наследственная геморрагическая телеангиэктазия* (*синдром Рандю–Вебера–Ослера*) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся расширенными, извилистыми кровеносными сосудами с тонкими стенками, которые легко кровоточат. Кровотечение может произойти в любой области тела, чаще всего под слизистой оболочкой носа (*эпистаксис*), глаз, языка и полости рта, а также по всему желудочно-кишечному тракту;
- *периваскулярный амилоидоз* ослабляет стенки кровеносных сосудов и вызывает кровотечение. Это осложнение проявляется кожно-слизистыми петехиями и наиболее часто встречается, когда амилоид построен из легких цепей (AL-типа) (*см.* главу 6).

Среди перечисленных заболеваний массивное кровотечение наиболее часто ассоциируется с наследственной геморрагической телеангиэктазией. В каждом случае кровотечение — неспецифичный признак, и диагноз ставят после распознавания других, более характерных для данного заболевания симптомов.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ СНИЖЕНИЕМ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ

Снижение количества тромбоцитов служит существенной причиной генерализованного кровотечения. Принято считать, что о тромбоцитопении свидетельствует содержание тромбоцитов ниже 100 тыс. клеток/мкл. Когда количество тромбоцитов становится ниже 20 тыс. клеток/мкл, может начаться спонтанное кровотечение. При уровне тромбоцитов 20–50 тыс. клеток/мкл посттравматическое кровотечение становится более тяжелым. Кровотечение, возникающее в результате тромбоцитопении, ассоциируется с нормальными протромбиновым временем и частичным тромбопластиновым временем.

Вряд ли нужно повторять, что тромбоциты играют кардинальную роль в гемостазе, т.к. образуют вре́менную «пробку», останавливающую кровотечение, и содействуют ключевым реакциям в каскаде коагуляции (*см.* главу 4). Спонтанное кровотечение вследствие тромбоцитопении чаще всего связано с мелкими сосудами. Такие геморрагии обычно возникают в коже и слизистой оболочке желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Однако у пациента, имеющего заметно сниженное количество тромбоцитов, наиболее опасным является внутричерепное кровотечение.

Основные причины тромбоцитопении (табл. 14.9):

- *снижение продукции тромбоцитов*. Может произойти в результате заболеваний, подавляющих продукцию тромбоцитов в целом (например, при апластической анемии или лейкемии), либо воздействия факторов, до некоторой степени избирательно действующих на мегакариоциты. Такими факторами могут быть некоторые лекарственные препараты и алкоголь, которые при

ТАБЛИЦА 14.9 Причины тромбоцитопении

Снижение продукции тромбоцитов
Избирательное нарушение продукции тромбоцитов
Индуцированное лекарственными средствами (тиазидами, цитотоксическими агентами) и алкоголем
Инфекции (корь, ВИЧ-инфекция)
Недостаточность питания
Дефицит витамина B_{12}, фолиевой кислоты (мегалобластная лейкемия)
Недостаточность костного мозга
Апластическая анемия (*см.* табл. 14.7)
Замещение костного мозга
Лейкемия, диссеминированные опухоли, гранулематозная болезнь
Неэффективный гемопоэз
Миелодиспластические синдромы (*см.* главу 13)
Снижение выживаемости тромбоцитов
Иммунное разрушение
Первичная аутоиммунная тромбоцитопения
Острая иммунная тромбоцитопеническая пурпура
Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура
Вторичная аутоиммунная тромбоцитопения
Системная красная волчанка, В-клеточные лимфоидные неоплазии
Аллоиммунная тромбоцитопения (посттрансфузионная и неонатальная)
Тромбоцитопения, ассоциированная с применением лекарств (хинидина, гепарина, сульфосоединений)
Тромбоцитопения, ассоциированная с инфекциями (ВИЧ, инфекционный мононуклеоз, лихорадка Денге)
Неиммунное разрушение
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Тромботические микроангиопатии
Гигантские гемангиомы
Секвестрация
Гиперспленизм
Разведение
Трансфузии

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

приеме в больших количествах супрессируют продукцию тромбоцитов посредством еще не установленных механизмов; ВИЧ, инфицирующий мегакариоциты и ингибирующий продукцию тромбоцитов; МДС (*см.* главу 13), иногда сопровождающиеся изолированной тромбоцитопенией;

- *снижение выживаемости тромбоцитов*. Этот механизм тромбоцитопении может иметь иммунную или неиммунную основу. В случае иммунной тромбоцитопении разрушение тромбоцитов вызывают антитромбоцитарные антитела или иммунные комплексы, откладывающиеся на тромбоцитах (реже). Антитела к тромбоцитам распознают аутоантигены (аутоантитела) или чужеродные антигены (аллоантитела). Аутоиммунная тромбоцитопения обсуждена далее. Аллоантитела могут появляться после трансфузии тромбоцитов или во время беременности в результате перехода их через плаценту от плода к матери. В последнем случае образующиеся у матери IgG-антитела способны вызвать у плода клинически значимую тромбоцитопению, напоминающую гемолитическую болезнь новорожденных, при которой мишенями служат эритроциты (*см.* главу 10). Из неиммунных причин наиболее важны ДВС и тромботические микроангиопатии, при которых неконтролируемая, часто системная активация тромбоцитов сокращает срок их жизни. Неиммунное разрушение тромбоцитов также может происходить вследствие механического повреждения у лиц с искусственными клапанами сердца;
- *секвестрация*. В норме селезенка секвестрирует 30–35% тромбоцитов организма, однако эта величина может возрасти до 80–90%, если селезенка увеличена, что вызывает тромбоцитопению умеренной степени;
- *разведение*. Массивная трансфузия может вызвать тромбоцитопению вследствие разведения. В случае длительного хранения крови количество жизнеспособных тромбоцитов снижается. Трансфузия такой крови восполняет объем плазмы и массу эритроцитов, однако количество циркулирующих тромбоцитов оказывается относительно сниженным.

Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура

Хроническую иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) вызывают аутоантитела к тромбоцитам. ИТП может возникать в отсутствие каких-либо известных факторов риска (*первичная*, или *идиопатическая ИТП*) или при наличии разнообразных предрасполагающих условий и воздействий (*вторичная ИТП*). ИТП вторична при различных заболеваниях, включая СКВ (*см.* главу 6), ВИЧ-инфекцию и В-клеточные опухоли, например хроническую лимфоцитарную лейкемию (*см.* главу 13). Диагноз «первичная хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура» ставят лишь после того, как будут исключены вторичные причины.

Патогенез. В плазме обнаруживаются аутоантитела, чаще всего к рецептору тромбоцитов гликопротеину IIb/IIIa или гликопротеину Ib/IX. Эти аутоантитела связаны с мембраной тромбоцитов у ≈ 80% пациентов. В подавляющем большинстве случаев это антитела класса IgG.

Как и при аутоиммунных гемолитических анемиях, антитромбоцитарные антитела действуют как опсонины, распознаваемые Fc-рецептором для IgG, экспрессированным фагоцитами (*см.* главу 6). В результате происходит усиленное разрушение тромбоцитов. Обычно тромбоцитопения заметно улучшается после спленэктомии (широко распространенный метод лечения хронической ИТП), показывая, что селезенка служит основным местом удаления опсонизированных тромбоцитов. Красная пульпа селезенки также богата плазматическими клетками, и благоприятный эффект спленэктомии частично может быть обусловлен удалением источника продукции аутоантител. В некоторых случаях аутоантитела способны также связываться с мегакариоцитами и повреждать их, что приводит к снижению продукции тромбоцитов и усиливает тромбоцитопению.

Морфология. Основные изменения при ИТП наблюдаются в селезенке, костном мозге и крови, однако изменения неспецифичны. Вторичные изменения, связанные с геморрагическим заболеванием, могут быть в любых тканях или структурах организма.

Селезенка имеет нормальную величину. Обычно обнаруживаются застойные явления в синусоидах и увеличение селезеночных фолликулов, часто ассоциированное с присутствием хорошо заметных реактивных герминативных центров. Во многих случаях в синусах видны рассеянные мегакариоциты. Эта картина может представлять собой очень мягкую форму экстрамедуллярного гемопоэза, индуцированного повышенным уровнем тромбопоэтина.

В *костном мозге* обнаруживается умеренно повышенное количество мегакариоцитов. Некоторые из них выглядят незрелыми, с одиночным крупным несегментированным ядром. Эти признаки неспецифичны для ИТП, а просто отражают состояние ускоренного тромбопоэза и присутствуют в большинстве случаев тромбоцитопений, возникающих вследствие повышенной деструкции тромбоцитов. Значение исследования костного мозга состоит в том, что оно позволяет исключить тромбоцитопении, развивающиеся в результате недостаточности костного мозга или других первичных нарушений.

Вторичные изменения включают геморрагии, рассеянные по организму. В периферической крови часто находят аномально крупные тромбоциты (мегатромбоциты) — признак ускоренного тромбопоэза.

Клинические признаки. Хроническая ИТП в основном возникает у взрослых женщин, обычно в возрасте до 40 лет. Отношение женщин к мужчинам равно 3 : 1. Часто заболевание начинается незаметно и характеризуется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки. Петехии особенно выражены в областях, где капиллярное давление выше. Петехии могут сливать-

ся, образуя более обширные экхимозы. В анамнезе у пациентов часто отмечены кровотечения из носа, десен и геморрагии в мягкие ткани после относительно легких травм. Впервые заболевание может проявиться в виде кишечного кровотечения, гематурии или избыточного менструального кровотечения. Субарахноидальные и внутримозговые геморрагии представляют собой серьезные, а иногда и фатальные осложнения, однако у пациентов, получающих терапию, они встречаются редко. Спленомегалию и лимфаденопатию при первичном заболевании регистрируют нечасто. Если они присутствуют, необходимо провести дифференциальную диагностику, например с ИТП, вторичной по отношению к В-клеточной неоплазии.

Клинические признаки и симптомы неспецифичны, однако довольно характерны для тромбоцитопении. Низкое количество тромбоцитов, нормальный или повышенный уровень мегакариоцитов в костном мозге и присутствие крупных тромбоцитов в периферической крови указывают на ускоренное разрушение тромбоцитов. Протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время в норме. Тесты на присутствие антитромбоцитарных аутоантител могут быть выполнены не во всех лабораториях, поэтому диагноз может быть поставлен только после исключения других причин тромбоцитопении (*см.* табл. 14.9).

Почти у всех пациентов организм реагирует на глюкокортикостероиды (ингибирующие функцию фагоцитов), но у многих возникают рецидивы. У таких больных спленэктомия нормализует количество тромбоцитов в ≈ 65% случаев, однако при этом возрастает риск бактериального сепсиса. Пациентам при рецидиве после спленэктомии или тем, кому проводить ее нецелесообразно, часто назначают иммуномодулирующие агенты, например Ig, вводимый внутривенно, или антитела анти-CD20 (ритуксимаб).

Острая иммунная тромбоцитопеническая пурпура

Острую ИТП, так же как и хроническую, вызывают аутоантитела к тромбоцитам, однако клинические признаки и течение острой ИТП иные. Данное заболевание возникает главным образом у детей, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Симптомы тромбоцитопении появляются внезапно, обычно через 2 нед после вирусной инфекции. В отличие от хронической ИТП острая ИТП — самоограничивающееся заболевание, которое обычно проходит спонтанно в течение 6 мес. Глюкокортикостероиды назначают только в случае тяжелой тромбоцитопении. У ≈ 20% детей тромбоцитопения, возникшая в отсутствие вируса, персистирует. Это детская форма хронической ИТП, которая протекает аналогично заболеванию взрослых.

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения

Лекарственные препараты способны индуцировать тромбоцитопению в результате прямого действия на тромбоциты и вторично по отношению к иммуно-опосредованному разрушению тромбоцитов. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения может возникать при использовании таких препаратов, как хинин, хинидин и ванкомицин, которые связываются с гликопротеинами тромбоцитов и создают антигенные детерминанты, распознаваемые антителами [24]. Гораздо реже лекарственные средства, например соли золота, индуцируют продукцию истинных антител посредством неизвестных механизмов. Тромбоцитопения нередко является следствием воздействия ингибирующих тромбоциты лекарственных средств, связывающихся с гликопротеином IIb/IIIa. Предполагается, что эти лекарственные средства индуцируют конформационные изменения гликопротеина IIb/IIIa, в результате чего возникает иммуногенный эпитоп.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения отличается особым патогенезом и существенным клиническим значением ввиду возможных тяжелых последствий [25]. Тромбоцитопения развивается у ≈ 5% лиц, получавших гепарин. У большинства наблюдается *тромбоцитопения типа I*, которая быстро появляется после начала лечения, клинически малозначима и иногда спонтанно исчезает, несмотря на продолжение гепаринотерапии. Наиболее вероятным механизмом ее появления является агрегация тромбоцитов в результате прямого действия гепарина. Реже встречается *тромбоцитопения типа II*, однако клинически она значительно важнее. Она возникает через 5–14 сут после начала терапии (или раньше в случае сенсибилизации пациента к гепарину). Парадоксально, но данная форма тромбоцитопении часто приводит к опасному для жизни венозному и артериальному тромбозу. Эту тяжелую форму гепарин-индуцированной тромбоцитопении вызывают антитела, распознающие комплексы гепарина с фактором 4 тромбоцитов, представляющим собой нормальный компонент гранул тромбоцитов. Связывание антител с этими комплексами активирует тромбоциты и способствует тромбозу даже в условиях тромбоцитопении. Если немедленно не прекратить лечение и не начать использовать другие, не содержащие гепарин антикоагулянты, тромбоз крупных артерий может привести к сосудистой недостаточности и потере конечности, а эмболы при тромбозе глубоких вен могут стать причиной фатальной легочной тромбоэмболии. Риск развития тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении уменьшается, но не устраняется полностью применением низкомолекулярного гепарина. К сожалению, после развития тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении даже низкомолекулярные гепарины усиливают тромботическую тенденцию, поэтому лучше их не применять.

Тромбоцитопения, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Тромбоцитопения — одно из наиболее частых гематологических проявлений ВИЧ-инфекции, когда нарушается продукция тромбоцитов и происходит их усиленное разрушение. CD4 и CXCR4, рецептор и корецептор ВИЧ соответственно, экспрессируются мега-

кариоцитами, что дает возможность ВИЧ инфицировать эти клетки. Инфицированные мегакариоциты склонны подвергаться апоптозу, и их способность продуцировать тромбоциты утрачивается. ВИЧ-инфекция вызывает также гиперплазию и нарушает регуляцию В-клеток, что предрасполагает к образованию аутоантител. В некоторых случаях антитела направлены против гликопротеина IIb/IIIa мембраны тромбоцитов. Как и при других иммунных цитопениях, аутоантитела опсонизируют тромбоциты, способствуя их разрушению мононуклеарными фагоцитами в селезенке и других органах. Отложение иммунных комплексов на тромбоцитах также может способствовать их ускоренной гибели у некоторых пациентов, инфицированных ВИЧ.

Тромботические микроангиопатии

Термин «тромботическая микроангиопатия» охватывает спектр клинических синдромов, включая ТТП и ГУС. Соответственно первоначальному описанию ТТП определяется как пентада симптомов: лихорадка, тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, преходящий неврологический дефицит и почечная недостаточность. ГУС часто наблюдается у детей и тоже ассоциируется с микроангиопатической гемолитической анемией, однако отличается более выраженной почечной недостаточностью и отсутствием неврологических симптомов. По мере накопления опыта и выяснения механизмов различия между ТТП и ГУС стали не столь явными. У многих взрослых пациентов с ТТП отсутствует один или несколько из перечисленных симптомов, а у некоторых пациентов с ГУС есть лихорадка и неврологическая дисфункция. В настоящее время считают, что и ГУС, и ТТП приводят к избыточной активации тромбоцитов, которые агрегируются в микрососудистом ложе. Эти внутрисосудистые тромбы вызывают микроангиопатическую гемолитическую анемию и распространенную дисфункцию органов, а потребление тромбоцитов приводит к тромбоцитопении. Считается, что различные клинические проявления ГУС и ТТП обусловлены неодинаковой предрасположенностью организма человека к образованию тромбов в тканях.

Некоторые признаки тромботических микроангиопатий одинаковы, но пусковой механизм патогенной активации тромбоцитов различен, что позволяет провести дифференциальную диагностику (табл. 14.10). ТТП обычно ассоциируется с дефицитом фермента плазмы ADAMTS13 (*металлопротеиназой WF*). В нормальных условиях ADAMTS13 расщепляет чрезвычайно высокомолекулярные мультимеры WF. Без него эти мультимеры накапливаются в плазме и способствуют активации и агрегации тромбоцитов. Дополнительное повреждение эндотелия другими факторами может усиливать процесс образования микроагрегатов тромбоцитов, что инициирует или еще больше усиливает клинически выраженную ТТП.

Дефицит ADAMTS13 может быть наследственным или приобретенным. В случае приобретенной формы присутствуют аутоантитела, ингибирующие металлопротеазную активность ADAMTS13 [26]. Реже пациенты наследуют инактивирующую мутацию гена *ADAMTS13* [27]. У лиц с наследственным дефицитом ADAMTS13 заболевание часто начинается в пубертатном периоде, симптомы появляются эпизодически. Для развития ТТП помимо дефицита ADAMTS13 необходимо участие других пусковых механизмов, например, дополнительных сосудистых повреждений или протромботического состояния.

Диагностика ТТП при обследовании любого пациента с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией имеет большое значение, т.к. промедление может стать фатальным для пациента. С помощью замены плазмы, позволяющей удалить ауто-

ТАБЛИЦА 14.10 Виды и причины тромботической микроангиопатии

Вид	Причины
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Дефицит фермента ADAMTS13
Наследственная	
Приобретенная (аутоантитела)	
Гемолитико-уремический синдром	
Эпидемический	Инфекция, вызванная штаммом O157:H7 *Escherichia coli*, вырабатывающим шигаподобный токсин
Неэпидемический	Дефицит ингибитора альтернативного пути активации системы комплемента (фактор H системы комплемента, мембранный кофактор CD46, или фактор I)
Наследственный	
Приобретенный (аутоантитела)	
Прочие взаимосвязи	Лекарственные средства (циклоспорин, химиотерапевтические агенты)
	Облучение
	Трансплантация костного мозга
	Другие инфекции (ВИЧ, пневмококковый сепсис)
	Заболевания, ассоциированные с аутоиммунитетом (системная красная волчанка, ВИЧ-инфекция, лимфоидные неоплазии)

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

антитела и возместить функциональный ADAMTS13, удается получить лечебный эффект более чем у 80% пациентов с ТТП, ранее неизбежно приводившей к летальному исходу.

В отличие от ТТП ГУС ассоциируется с нормальным уровнем ADAMTS13 и возникает в результате других дефектов [28].

Эпидемический (*типичный*) *ГУС* ассоциируется с инфекционным гастроэнтеритом, вызываемым штаммом O157:H7 *E. coli*, вырабатывающим шигаподобный токсин. Этот токсин абсорбируется из воспаленной слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в кровоток, где изменяет функцию эндотелиальных клеток, в результате происходят активация и агрегация тромбоцитов. Наибольший риск имеют дети и пожилые люди. У заболевших появляется кровянистая диарея, а через несколько дней — ГУС. При поддерживающей терапии возможно полное выздоровление, однако в тяжелых случаях вероятны необратимое поражение почек и смерть.

Неэпидемический (*атипичный*) *ГУС* часто ассоциируется с дефектами фактора H системы комплемента, белкового мембранного кофактора CD46, или фактора I. В обычных условиях эти три белка предотвращают избыточную активацию альтернативного пути активации системы комплемента. Дефицит этих белков может быть вызван наследственными дефектами или обусловлен появлением ингибирующих аутоантител и ассоциируется с ремиттирующим, рецидивирующим течением заболевания. Механизм активации тромбоцитов при ГУС остается неясным. Предположительно шигаподобный токсин, продуцируемый патогенной *E. coli*, и дефекты белков-регуляторов системы комплемента каким-то образом изменяют функцию эндотелиальных клеток, что приводит к активации тромбоцитов.

Тромботические микроангиопатии, напоминающие ГУС, могут возникать после воздействия других агентов, повреждающих эндотелиальные клетки (например, некоторых лекарственных средств и радиотерапии). В этих условиях прогноз должен быть осторожным, поскольку ГУС часто осложняется хроническими, угрожающими жизни заболеваниями.

ДВС (*см.* далее) и тромботические микроангиопатии имеют общие характеристики (в частности, наличие микрососудистой окклюзии и микроангиопатической гемолитической анемии), однако патогенетически они различаются. В отличие от ДВС при ТТП и ГУС активация каскада коагуляции не имеет первостепенного значения, в связи с чем лабораторная оценка гемостаза и коагуляции (протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени) обычно дает результаты, не отклоняющиеся от нормы.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Качественные нарушения функции тромбоцитов могут быть как наследственными, так и приобретенными. Описаны некоторые наследственные заболевания, характеризующиеся нарушением функции тромбоцитов при сохранении их нормального количества. Целесообразно кратко описать эти редкие заболевания, т.к. они представляют собой подходящую модель для исследования молекулярных механизмов функции тромбоцитов.

Наследственные нарушения функции тромбоцитов подразделяют на 3 патогенетически различные группы: (1) нарушения адгезии тромбоцитов; (2) нарушения агрегации тромбоцитов; (3) нарушения секреции тромбоцитов.

Кровотечение, возникающее вследствие *нарушения адгезии тромбоцитов* к субэндотелиальному матриксу, лучше всего иллюстрирует синдром Бернара–Сулье (аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое наследственным дефицитом гликопротеина Ib/IX мембраны тромбоцитов). Этот гликопротеин является рецептором WF и необходим для нормальной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу (*см.* главу 4).

Примером кровотечения вследствие *нарушения агрегации тромбоцитов* служит тромбастения Гланцманна, являющаяся аутосомно-рецессивным заболеванием. Из-за дефицита или дисфункции гликопротеина IIb/IIIa (интегрина, участвующего в образовании мостиков между тромбоцитами путем связывания фибриногена) тромбастенические тромбоциты не агрегируют даже в присутствии аденозиндифосфата, коллагена, эпинефрина и тромбина.

Нарушения секреции тромбоцитов характеризуются дефектом высвобождения некоторых медиаторов активации тромбоцитов, таких как тромбоксаны и связанный с гранулами аденозиндифосфат. Биохимические нарушения, лежащие в основе этих расстройств, различны, сложны и здесь не будут рассмотрены.

Из *приобретенных нарушений функции тромбоцитов* особый клинический интерес представляют два нарушения. Причина первого — прием внутрь *ацетилсалициловой кислоты* (аспирина) и других *нестероидных противовоспалительных препаратов*. Ацетилсалициловая кислота является сильным, необратимо действующим ингибитором фермента циклооксигеназы (COX), необходимого для синтеза тромбоксана A_2 и простагландинов (*см.* главу 2). Эти медиаторы играют важную роль в агрегации тромбоцитов и секреции тромбоцитов (*см.* главу 4). Антитромбоцитарные эффекты ацетилсалициловой кислоты легли в основу его применения в целях профилактики коронарного тромбоза (*см.* главу 12). Причина второго приобретенного нарушения функции тромбоцитов — *уремия* (*см.* главу 20). Патогенез дисфункции тромбоцитов при уремии комплексный и включает нарушения адгезии, агрегации и секреции [29].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ КОАГУЛЯЦИИ

Причиной геморрагического заболевания может стать наследственный или приобретенный дефицит практически любого фактора коагуляции. В отличие от пете-

хий при тромбоцитопении геморрагия, обусловленная изолированным дефицитом фактора коагуляции, проявляется обычно в виде распространенных посттравматических экхимозов, гематом и длительного кровотечения после травмы или хирургического вмешательства. Кровотечение в желудочно-кишечном и мочевом трактах и особенно кровоизлияние в опорные суставы (*гемартроз*) — обычное явление. Типичны наблюдения пациентов, у которых после удаления зуба кровь идет несколько дней или после минимального повреждения коленного сустава возникает гемартроз.

Наследственный дефицит обычно касается какого-либо одного фактора коагуляции. Наиболее частые и важные типы дефицита — наследственный дефицит фактора VIII (*гемофилия А*) и наследственный дефицит фактора IX (*гемофилия В*). Дефицит WF (*болезнь Виллебранда*) будет рассмотрен далее, т.к. данный фактор влияет как на коагуляцию, так и на функцию тромбоцитов. Также будут описаны редкие наследственные дефициты других факторов коагуляции. Все они, за исключением дефицита фактора XII, приводят к геморрагии. Вероятно, отсутствие фактора XII *in vivo* компенсируется внешним путем активации системы комплемента и активацией факторов XI и IX, опосредованной тромбином.

Приобретенный дефицит обычно касается одновременно нескольких факторов коагуляции. В основе этого дефицита может лежать снижение синтеза белков или уменьшение периода их полужизни. Дефицит витамина К (*см.* главу 9) приводит к нарушению синтеза факторов II, VII, IX, X и белка С. Многие из этих факторов образуются в печени, поэтому при тяжелом паренхиматозном заболевании этого органа возникает их дефицит. С другой стороны, при ДВС дефицит возникает из-за повышенного потребления многих факторов коагуляции. Есть наблюдения приобретенного дефицита одного фактора, однако это бывает редко. Такие случаи обычно связаны с действием ингибирующих аутоантител.

Комплекс «фактор VIII–фактор Виллебранда»

Два наиболее часто встречающихся наследственных геморрагических заболевания — гемофилия А и болезнь Виллебранда — обусловлены качественными или количественными дефектами фактора VIII и WF соответственно. Прежде чем обсуждать данные заболевания, целесообразно рассмотреть структуру и функцию этих двух белков, присутствующих в плазме в виде одного большого комплекса.

Фактор VIII и WF кодируются отдельными генами и синтезируются разными клетками. Фактор VIII представляет собой важный кофактор фактора IX, который превращает фактор X в фактор Xa (рис. 14.26; *см. также* главу 4). Фактор VIII образуется в нескольких тканях. Особенно важными источниками фактора VIII служат, видимо, эндотелиальные клетки синусоидов и клетки Купфера в печени, а также эпителиальные клетки почечных канальцев. После поступления в кровоток фактор VIII связывается с WF, образуемым

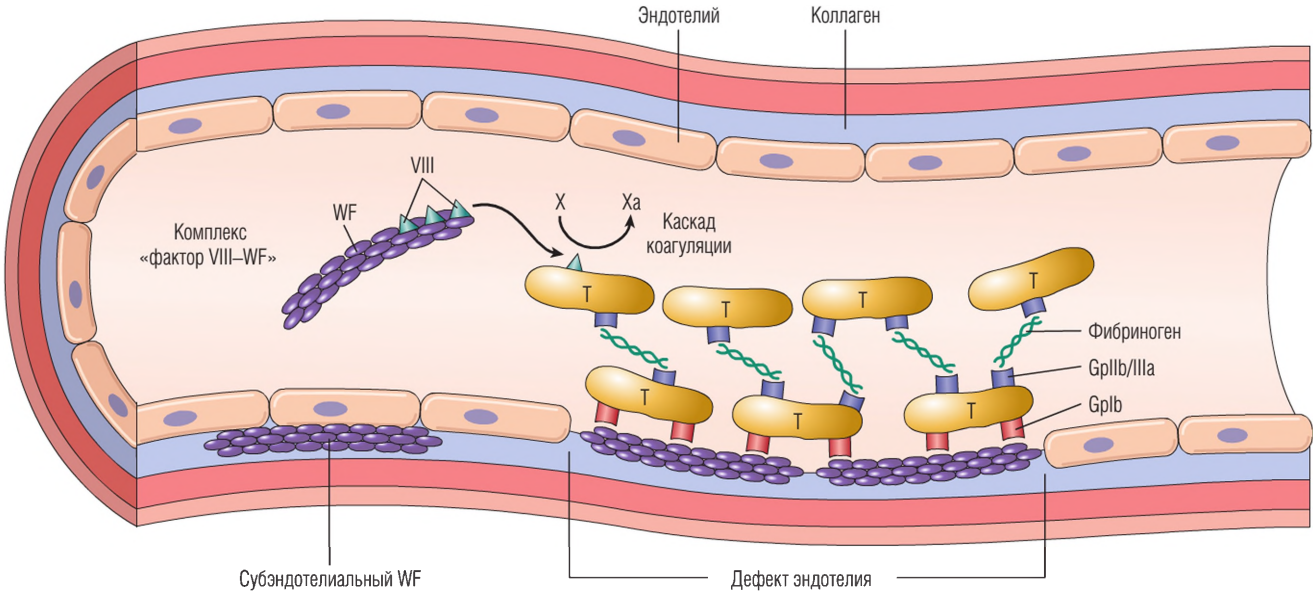


РИС. 14.26 Структура и функция комплекса «фактор VIII–WF». Фактор VIII синтезируется в печени и почках, фактор Виллебранда (WF) — в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах. Оба фактора связываются, образуя комплекс. WF присутствует также в субэндотелиальном матриксе нормальных кровеносных сосудов и α-гранулах тромбоцитов (Т). После повреждения эндотелия экспонирование субэндотелиального WF вызывает адгезию тромбоцитов, в основном посредством рецептора тромбоцитов гликопротеина Ib (GpIb). Циркулирующий WF и WF, высвобождаемый из α-гранул активированных тромбоцитов, способны связываться с экспонированным субэндотелиальным матриксом, еще более усиливая адгезию и активацию тромбоцитов. Активированные тромбоциты образуют гемостатические агрегаты; фибриноген (а возможно, и WF) участвует в агрегации, взаимодействуя с образованием мостиков с рецептором тромбоцитов гликопротеином IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). Фактор VIII участвует в каскаде коагуляции как кофактор в активации фактора X на поверхности активированных тромбоцитов.

эндотелиальными клетками и в меньшей степени мегакариоцитами, которые служат источником WF, найденного в α-гранулах тромбоцитов. WF стабилизирует фактор VIII, период полужизни которого составляет ≈ 2,4 час, когда он присутствует в свободном виде, и 12 час, если он связан в кровотоке с WF.

Циркулирующий WF существует в виде мультимера, содержащего до 100 субъединиц, молекулярная масса которых может превышать 20×10^6 Да. В дополнение к фактору VIII эти мультимеры взаимодействуют с несколькими другими белками, участвующими в гемостазе, включая коллаген, гепарин и, возможно, гликопротеины мембраны тромбоцитов. Самая важная функция WF заключается в том, что он способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу. Это происходит в результате образования связей при взаимодействии между гликопротеинами Ib/IX мембраны тромбоцитов, WF и компонентами матрикса, в частности коллагеном. Некоторое количество WF секретируется эндотелиальными клетками непосредственно в субэндотелиальный матрикс, где он способствует адгезии тромбоцитов, если эндотелиальная выстилка нарушена (*см.* рис. 14.26). Эндотелиальные клетки и тромбоциты высвобождают также WF в кровоток. При повреждении сосудов этот второй пул WF связывается с коллагеном в субэндотелиальном матриксе, приводя к дальнейшему усилению адгезии тромбоцитов. Мультимеры WF могут усиливать агрегацию тромбоцитов, связываясь с активированными интегринами (гликопротеинами IIb/IIIa). Эта активность может иметь особое значение в условиях высокого напряжения сдвига (как это наблюдается в мелких сосудах).

Уровень фактора VIII и белка WF измеряют с помощью иммунологических методов. *Функцию фактора VIII* оценивают по результатам теста коагуляции, смешивая плазму пациента и плазму с дефицитом фактора VIII. *Функцию WF* определяют, используя тест агглютинации (склеивания) с ристоцетином. Для этого смешивают плазму пациента с тромбоцитами, фиксированными формалином, и ристоцетином, который представляет собой небольшую молекулу, связывающую и активирующую WF. Ристоцетин индуцирует связывание поливалентных мультимеров WF с гликопротеинами Ib/IX мембраны тромбоцитов и образование мостиков между тромбоцитами. Степень агглютинации тромбоцитов определяют специальным прибором — агрегометром. Активность WF соответствует степени усиления агглютинации тромбоцитов в зависимости от ристоцетина.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (дефицит WF) — наиболее частое наследственное геморрагическое заболевание (в США им болеет ≈ 1% взрослого населения). У большинства пациентов склонность к геморрагиям обычно выявляют случайно, например при хирургическом или стоматологическом вмешательстве или других видах гемостатического стресса. Характерные симптомы — спонтанные кровотечения из слизистых оболочек (например, эпистаксис), массивное кровотечение из ран, меноррагия и удлинение времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов. Заболевание наследуется, как правило, по аутосомно-доминантному типу.

На молекулярном уровне болезнь Виллебранда гетерогенна [30]. Описано более 20 вариантов, которые можно разделить на две большие категории.

Болезнь Виллебранда типа 1 (аутосомно-доминантный тип наследования) и *болезнь Виллебранда типа 3* (аутосомно-рецессивный тип наследования) ассоциируются со сниженным количеством циркулирующего WF. *Тип 1* характеризуется дефицитом WF (от слабой до умеренной степени) и составляет ≈ 70% всех случаев. Как правило, присутствуют неполная пенетрантность и вариабельная экспрессивность, однако в целом тип 1 является легкой формой заболевания. *Тип 3* характеризуется тяжелым дефицитом WF и, соответственно, более серьезными клиническими проявлениями. Поскольку выраженный дефицит WF оказывает заметное влияние на стабильность фактора VIII, некоторые геморрагии напоминают таковые при гемофилии. Природа мутаций у большинства пациентов с болезнью Виллебранда типа 1 определена плохо. В некоторых случаях обнаружены миссенс-мутации. Причиной заболевания типа 3 служат делеции или мутации рамки считывания обоих аллелей.

Для *болезни Виллебранда типа 2* характерны качественные дефекты WF. Существует несколько подтипов болезни Виллебранда типа 2, наиболее распространен тип 2A (аутосомно-доминантный тип наследования). WF экспрессируется в нормальном количестве, однако присутствуют миссенс-мутации, приводящие к дефекту сборки мультимеров. Крупные и промежуточной величины мультимеры, наиболее активные формы WF, исчезают из плазмы. Болезнь Виллебранда типа 2 составляет 25% всех случаев заболевания и ассоциируется с геморрагией слабой или умеренной степени.

У пациентов с болезнью Виллебранда функция тромбоцитов, несмотря на их нормальное количество, нарушена. Уровень активного WF в плазме, определяемый в тесте с ристоцетином, снижен. Поскольку WF стабилизирует фактор VIII, дефицит WF приводит к вторичному снижению уровня фактора VIII. Это отражается в удлинении частичного тромбопластинового времени при болезни Виллебранда типов 1 и 3. Однако осложнения, типичные для тяжелого дефицита фактора VIII, например кровоизлияния в суставы, наблюдаются только у немногих пациентов с болезнью Виллебранда типа 3.

Таким образом, наследственные дефекты WF при болезни Виллебранда приводят к вторичным нарушениям адгезии тромбоцитов и образованию сгустка. Даже в семьях, в которых сегрегируется один дефектный аллель WF, обычна широкая вариабельность клинической экспрессии. Частично это обусловлено дополнительными генетическими факторами, влияющими на уровень циркулирующего WF и существенно варьирующими в норме. Для лечения лиц с нарушениями гемостаза можно использовать десмопрессин, стимулирующий высвобождение WF, или концентраты плазмы, содержащие фактор VIII и WF.

Гемофилия А

Гемофилия А (дефицит фактора VIII) — наиболее частое наследственное заболевание, характеризующееся опасными для жизни кровотечениями [31]. Гемофилия А обусловлена мутациями фактора VIII, выполняющего важную функцию кофактора фактора IX в каскаде коагуляции (*см.* главу 4). Гемофилия А ассоциируется со сцепленным с Х-хромосомой рецессивным наследованием, поэтому главным образом поражает лиц мужского пола и гомозиготных женщин. В редких случаях чрезмерное кровотечение возможно у гетерозиготных женщин, предположительно в результате случайной инактивации Х-хромосомы, несущей нормальный аллель фактора VIII, в большинстве клеток (неблагоприятная лайонизация). У ≈ 30% пациентов заболевание в семейном анамнезе отсутствует, причиной служат новые мутации.

При гемофилии А тяжесть клинических проявлений значительно варьирует в зависимости от активности фактора VIII. Если она составляет менее 1% нормы, заболевание протекает тяжело; при уровне 2–5% наблюдают умеренное расстройство, а у лиц с 6–50% нормы заболевание протекает легко. Различная степень дефицита фактора VIII в значительной мере определяется гетерогенностью соответствующих мутаций. Как и в случае β-талассемии, генетическими нарушениями могут быть делеции, нонсенс-мутации, создающие стоп-кодоны, и мутации, вызывающие ошибки сплайсинга мРНК. Наиболее тяжелый дефицит наблюдается в случае инверсии, затрагивающей Х-хромосому, когда синтез фактора VIII полностью блокирован. Реже тяжелая гемофилия А ассоциируется с точечными мутациями гена фактора VIII, нарушающими функцию белка. В таких случаях уровень фактора VIII оказывается нормальным при определении иммунологическими методами. Мутации, при которых синтезируется фактор VIII с некоторой степенью активности, приводят к развитию заболевания от легкой до умеренной степени. У таких пациентов расстройство может быть модифицировано другими генетическими факторами, влияющими на уровень экспрессии фактора VIII, который широко варьирует у здоровых людей.

При гемофилии А отмечается тенденция к легкому возникновению кровоподтеков и массивных геморрагий после травм и хирургических вмешательств. Кроме того, часто происходят спонтанные геморрагии в тех участках тела, которые в норме подвержены травмам, особенно в суставах. Повторные кровотечения в суставы приводят к прогрессирующей их деформации, которая может стать необратимой. Характерно отсутствие петехий.

Пациенты с гемофилией А, как правило, имеют увеличенное частичное тромбопластиновое время и нормальное протромбиновое время, что свидетельствует о нарушении внутреннего пути коагуляции. Для диагностики необходимо использовать тесты, специфичные для фактора VIII.

Почему у пациента с гемофилией А возникают кровотечения, хотя внешний путь коагуляции не нарушен? Очевидно, коагуляция *in vitro* представляет собой несовершенную модель того, что происходит *in vivo*. Вероятно, при дефиците фактора VIII отложение фибрина не в состоянии обеспечить гемостаз (детальное обсуждение этой проблемы не входит в нашу задачу). Вероятно, основная роль внешнего пути коагуляции в гемостазе заключается в инициации ограниченной активации тромбина в случае повреждения тканей. Этот первоначальный прокоагулянтный стимул усиливается и амплифицируется посредством обратной связи, благодаря которой тромбин активирует факторы XI и IX внутреннего пути коагуляции (*см.* главу 4). В отсутствие фактора VIII эта обратная связь неактивна, и образуется недостаточно тромбина (и фибрина), чтобы обеспечить формирование стабильного сгустка крови. Кроме того, высокий уровень тромбина необходим для активации ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином. Таким образом, неадекватная коагуляция (*неадекватный фибриногенез*) и неадекватное удаление сгустка (*неадекватный фибринолиз*) способствуют геморрагиям при гемофилии. На сегодняшний день трудно объяснить существующую у больных гемофилией тенденцию к геморрагиям определенной локализации (суставы, мышцы и ткани центральной нервной системы).

Гемофилию А лечат введением рекомбинантного фактора VIII. У ≈ 15% пациентов с тяжелой гемофилией А образуются антитела, связывающие и ингибирующие фактор VIII. Видимо, этот белок не распознается иммунной системой и воспринимается как чужеродный, что существенно снижает терапевтический эффект. До использования рекомбинантного фактора VIII больные гемофилией, получая приготовленный из плазмы доноров концентрат фактора VIII, имели высокий риск заражения ВИЧ и тысячи больных гемофилией заболевали СПИДом (*см.* главу 6). Позднее риск передачи ВИЧ был устранен, однако слишком поздно для целого поколения больных гемофилией. Попытки разработать методы соматической генотерапии при гемофилии продолжаются.

Гемофилия В

Гемофилию В (дефицит фактора IX) также называют *болезнью Кристмаса* (по имени первого пациента, у которого была обнаружена эта болезнь, а не в честь Рождества Христова). Это заболевание клинически не отличается от гемофилии А (дефицита фактора VIII). Это неудивительно, если учесть, что факторы VIII и IX функционируют вместе, активируя фактор X.

При гемофилии В обнаружен широкий спектр мутаций гена, кодирующего фактор IX. Как и при гемофилии А, данное заболевание ассоциируется со сцепленным с Х-хромосомой рецессивным наследованием. Клиническая тяжесть заболевания варьирует. У ≈ 15% пациентов фактор IX присутствует, но не функционирует. Как и при гемофилии А, частичное тромбопластиновое время удлинено, протромбиновое время — в норме. Диагноз «гемофилия В» ставят лишь после определения уровня фактора IX. Заболевание лечат введением рекомбинантного фактора IX.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

ДВС — это острое, подострое или хроническое тромбогеморрагическое заболевание, характеризующееся избыточной коагуляцией крови, приводящей к образованию тромбов в микрососудах. ДВС — вторичное осложнение многих расстройств. Иногда коагулопатия проявляется изолированно в специфическом органе или ткани. Вследствие тромбоза расходуется большое количество тромбоцитов, фибрина и факторов коагуляции и, как вторичное явление, происходит активация фибринолиза. Признаки и симптомы ДВС могут быть обусловлены гипоксией тканей и инфарктами, вызванными множеством микротромбов. Геморрагии возникают в результате истощения факторов, необходимых для гемостаза, или активации фибринолитических механизмов, или обоих процессов.

Этиология и патогенез. Необходимо подчеркнуть, что ДВС не является первичным заболеванием. Это коагулопатия, возникающая в ходе разнообразных клинических нарушений. Обсуждая общие механизмы, лежащие в основе ДВС, целесообразно кратко рассмотреть нормальные процессы коагуляции крови и удаления сгустка (*см.* главу 4).

Процесс коагуляции может идти по одному из двух путей: (1) по *внешнему пути*, запускаемому высвобождением тканевого фактора (тканевого тромбопластина); (2) по *внутреннему пути*, связанному с активацией фактора XII при поверхностном контакте с коллагеном или другими веществами. Оба пути через серию промежуточных этапов приводят к образованию тромбина, который, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин. Далее в месте повреждения тромбин усиливает местное отложение фибрина, непосредственно воздействуя на внутренний путь и факторы, ингибирующие фибринолиз.

После инициации процесса очень важно, чтобы коагуляция была ограничена местом повреждения (ранения). Примечательно, что тромбин, попадая в кровоток и нормальные сосуды, превращается в антикоагулянт благодаря связыванию с *тромбомодулином* — белком, присутствующим на поверхности эндотелиальных клеток. Комплекс тромбин–тромбомодулин активирует белок С, важный ингибитор двух прокоагулянтов — фактора V и фактора VIII. Другие активированные факторы коагуляции удаляются печенью. Напомним, что кровь также содержит несколько сильных фибринолитических факторов, например плазмин. Перечисленные и дополнительные механизмы контроля в норме сбалансированы таким образом, что обеспечивают необходимую коагуляцию в нужном месте и в нужное время.

Итак, ДВС возникает в результате патологической активации внешнего и/или внутреннего путей коагуляции либо нарушения механизмов ингибирования коагуляции. Поскольку последнее редко является первичным механизмом ДВС, сконцентрируем внимание на аномальной инициации коагуляции.

ДВС инициируют два основных механизма: (1) высвобождение в кровоток тканевого фактора или тромбопластических веществ; (2) распространенное повреждение эндотелиальных клеток. Источники тромбопластических веществ весьма разнообразны. Это может быть плацента при осложнениях беременности или лейкозные клетки при острой промиелоцитарной лейкемии (*см.* главу 13). Слизь, выделяемая некоторыми аденокарциномами, способна непосредственно активировать фактор X независимо от фактора VII.

Повреждение эндотелиальных клеток инициирует ДВС разными способами. В результате повреждений, приводящих к некрозу эндотелия, обнажается субэндотелиальный матрикс, что активирует тромбоциты и оба пути коагуляции. Одним из медиаторов подобных эффектов служит TNF, проявляющий свою функцию в случае ДВС при сепсисе. TNF индуцирует экспрессию тканевого фактора на поверхности эндотелиальных клеток и снижает экспрессию тромбомодулина, сдвигая баланс гемостаза в сторону коагуляции. Кроме того, TNF повышает экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, тем самым способствуя адгезии лейкоцитов, которые могут повреждать эндотелиальные клетки за счет высвобождения реактивных метаболитов кислорода и преформированных протеаз. Распространенное повреждение эндотелиальных клеток также может быть вызвано отложением комплексов антиген–антитело (например, при СКВ), воздействием экстремальных температур (в частности, тепловым ударом, ожогами), а также микроорганизмами (менингококками, риккетсиями). Инициировать прокоагулянтную активность могут даже небольшие повреждения эндотелиальных клеток, усиливая экспрессию тканевого фактора на клеточной мембране.

Вероятность ДВС наиболее высока при осложнениях беременности, злокачественных опухолях, сепсисе и обширных травмах. Пусковые механизмы в этих условиях часто множественные и взаимосвязанные. Так, при *бактериальных инфекциях* эндотоксины могут поражать эндотелиальные клетки и ингибировать экспрессию тромбомодулина прямо или посредством продукции TNF. Из воспалительных клеток высвобождаются тромбопластины, и активируется фактор XII. Комплексы антиген–антитело, формирующиеся в ответ на инфекцию, способны стимулировать классический путь активации системы комплемента с образованием фрагментов, активирующих тромбоциты и гранулоциты вторично. При *обширных травмах, хирургических вмешательствах* и *ожогах* главный индуктор — высвобождение тканевого тромбопластина. В случае *осложнений беременности* тромбопластин из плаценты, остатков мертвого плода или амниотической жидкости может попадать в кровоток. *Гипоксия*, *ацидоз* и *шок*, часто присутствующие совместно в случае очень тяжелых заболеваний, также могут вызвать распространенное повреждение эндотелиальных клеток, а присоединяющиеся инфекции ухудшают состояние. Из *опухолей* с ДВС чаще всего ассоциируются острая промиелоцитарная лейкемия и аденокарциномы легких, поджелудочной железы, толстой кишки и желудка.

Возможные последствия ДВС относят к двум категориям (рис. 14.27). Во-первых, происходит обширное

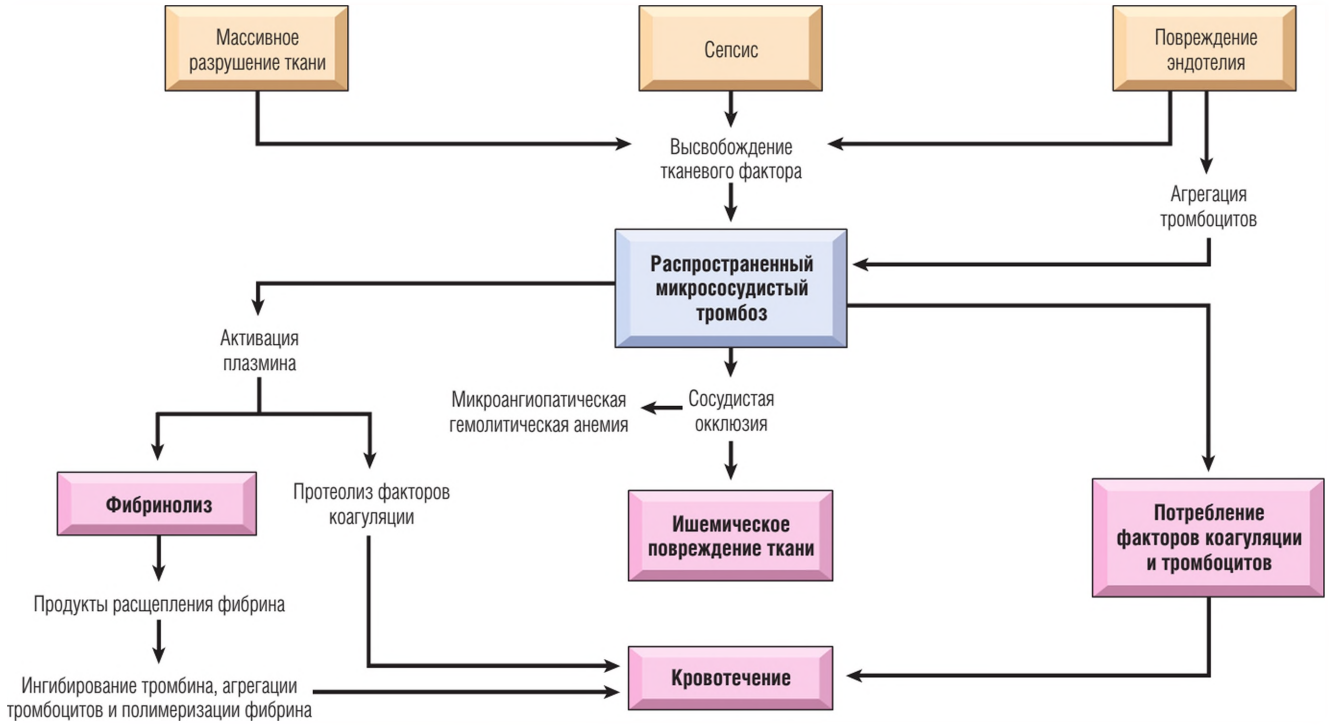


РИС. 14.27 Патофизиология диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

отложение фибрина в микроциркуляторном русле. Это приводит к ишемии тяжело пораженных или более ранимых органов и микроангиопатической гемолитической анемии, возникающей в результате фрагментации эритроцитов, т.к. им приходится протискиваться через суженные микрососуды. Во-вторых, потребление тромбоцитов и факторов коагуляции и активация плазминогена приводят к геморрагическому заболеванию. Плазмин расщепляет не только фибрин, но и факторы V и VIII, тем самым еще больше снижая их концентрацию. Кроме того, продукты деградации фибрина, образующиеся при фибринолизе, ингибируют агрегацию тромбоцитов, полимеризацию фибрина и тромбин. Все эти нарушения способствуют недостаточному гемостазу при ДВС.

Морфология. Тромбы наиболее часто возникают в головном мозге, сердце, легких, почках, надпочечниках, селезенке и печени (в порядке убывания частоты), однако возможно поражение любой ткани. В поврежденных *почках* могут присутствовать небольшие тромбы в клубочках, вызывающие лишь реактивное набухание эндотелиальных клеток или микроинфаркты и даже двухсторонний кортикальный почечный некроз (в тяжелых случаях). В *альвеолярных капиллярах* обнаруживаются многочисленные фибриновые тромбы, иногда ассоциированные с отеком легких и экссудацией фибрина с формированием гиалиновых мембран, как при синдроме острого респираторного дистресса (*см.* главу 15). В *центральной нервной системе* фибриновые тромбы могут вызвать инфаркты, нередко осложненные геморрагиями, с различными неврологическими признаками и симптомами. Значительный интерес представляют проявления со стороны *эндокринных органов*. На фоне менингококковой септицемии фибриновые тромбы в микрососудах коры надпочечников, вероятно, служат причиной кровотечений в надпочечники (синдром Уотерхауса–Фридериксена; *см.* главу 24). Послеродовой некроз передней доли гипофиза (синдром Шихена; *см.* главу 24) представляет собой форму ДВС, осложняющую родовую деятельность и роды. При токсемии беременности (*см.* главу 22) в плаценте много микротромбов, что объясняет преждевременную атрофию цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, встречающуюся в этих условиях. Необычная форма ДВС описана в связи с гигантскими гемангиомами, когда тромбы образуются внутри неоплазии вследствие стаза и повторных травм ломких кровеносных сосудов.

Клинические признаки. Начало может быть бурным, как это бывает при эндотоксическом шоке или эмболии околоплодными водами, или незаметным и хроническим, как в случаях карциноматоза или гибели плода внутриутробно с поздней диагностикой этого состояния. Около 50% пациенток имеют осложненную беременность. У этих пациенток ДВС может быть обратим после экстракции погибшего плода. Около 33% пациентов — это больные карциноматозом. Оставшиеся случаи связаны с различными патологиями, перечисленными ранее.

Невозможно детализировать все клинические проявления, однако некоторые общие формы следует упомянуть. К ним относятся микроангиопатическая гемолитическая анемия, диспноэ, цианоз, дыхательная недостаточность, судороги, кома, олигурия, острая почечная недостаточность, внезапная или прогрессирующая недостаточность кровообращения и шок. В целом острое ДВС, ассоциированное с осложнениями беременности или обширной травмой, характеризуется преимущественно геморрагическим заболеванием, тогда как при хроническом ДВС, например у больных

со злокачественными опухолями, на первый план выступают тромботические осложнения. Диагноз ставят по результатам клинического обследования и лабораторных исследований, включая определение уровня фибриногена, тромбоцитов, протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени и продуктов деградации фибрина.

Прогноз вариабелен и зависит от основного заболевания. Единственный надежный метод терапии — устранение причины или лечение заболевания, вызвавшего ДВС. Здесь приходится с осторожностью лавировать между Сциллой (тромбозом) и Харибдой (геморрагией). В одних случаях показана антикоагулянтная терапия, в других — прокоагулянтная, однако сделать выбор непросто.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kay M: Immunoregulation of cellular life span. Ann N Y Acad Sci 1057:85, 2005.
2. Eber S, Lux SE: Hereditary spherocytosis — defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. Semin Hematol 41:118, 2004.
3. Kwiatkowski DP: How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. Am J Hum Genet 77:171, 2005.
4. Browne P V, Hebbel RP: CD36-positive stress reticulocytosis in sickle cell anemia. J Lab Clin Med 127:340, 1996.
5. Zennadi R et al.: Epinephrine-induced activation of LW-mediated sickle cell adhesion and vaso-occlusion in vivo. Blood 110:2708, 2007.
6. El Nemer W et al.: Endothelial Lu/BCAM glycoproteins are novel ligands for red blood cell alpha4beta1 integrin: role in adhesion of sickle red blood cells to endothelial cells. Blood 109:3544, 2007.
7. Belcher JD et al.: Transgenic sickle mice have vascular inflammation. Blood 101:3953, 2003.
8. Kato GJ et al.: Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev 21:37, 2007.
9. Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 358:1362, 2008.
10. Premawardhena A et al.: A novel molecular basis for beta thalassemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. Blood 106:3251, 2005.
11. Schrier SL, Angelucci E: New strategies in the treatment of the thalassemias. Annu Rev Med 56:157, 2005.
12. Luzzatto L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. Curr Opin Genet Dev 16:317, 2006.
13. Hill A et al.: Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 137:181, 2007.
14. Gertz MA: Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol 138:422, 2007.
15. King KE, Ness PM: Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 42:131, 2005.
16. Jin Y et al.: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. N Engl J Med 356:1216, 2007.
17. Andrews NC, Schmidt PJ: Iron homeostasis. Annu Rev Physiol 69:69, 2007.
18. Roy CN, Andrews NC: Anemia of inflammation: the hepcidin link. Curr Opin Hematol 12:107, 2005.
19. Roy CN et al.: Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of infl ammation. Blood 109:4038, 2007.
20. Young NS et al.: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108:2509, 2006.
21. Taniguchi T, D'Andrea AD: Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood 107:4223, 2006.
22. Yamaguchi H et al.: Mutations in *TERT*, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. N Engl J Med 352:1413, 2005.
23. Lee FS et al.: Oxygen sensing: recent insights from idiopathic erythrocytosis. Cell Cycle 5:941, 2006.
24. Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 357:580, 2007.
25. Levy JH, Husting JM: Heparin-induced thrombocytopenia, a prothrombotic disease. Hematol Oncol Clin North Am 21:65, 2007.
26. Zheng XL, Sadler JE: Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu Rev Pathol 3:249, 2008.
27. Kokame K, Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 41:34, 2004.
28. Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. Kidney Int 70:16, 2006.
29. Sohal AS et al.: Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. Thromb Res 118:417, 2006.
30. Sadler JE et al.: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 4:2103, 2006.
31. Castaldo G et al.: Haemophilia A: molecular insights. Clin Chem Lab Med 45:450, 2007.

15

Легкие

Врожденные аномалии 771
Ателектаз 771
Отек легких 772
Гемодинамический отек легких 772
Отек, вызванный повреждением капилляров в альвеолярных стенках 772
Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром 773
Острая интерстициальная пневмония 775
Классификация хронических диффузных болезней легких 775
Обструктивные болезни легких 776
Эмфизема 777
Хронический бронхит 781
Астма 782
Бронхоэктатическая болезнь 786
Рестриктивные болезни легких 788
Фиброзирующие болезни легких 788
Гранулематозные болезни легких 797
Легочная эозинофилия 799
Интерстициальная болезнь легких, связанная с курением 800
Легочный альвеолярный протеиноз 801
Сосудистые болезни легких 802
Тромбоэмболия легочной артерии, кровоизлияния и инфаркт легкого 802
Легочная гипертензия 803
Легочные геморрагические синдромы 806
Легочные инфекции 807
Внебольничная острая пневмония 808
Внебольничная атипичная пневмония 811
Внутрибольничная пневмония 814
Аспирационная пневмония 814
Абсцесс легких 814
Хроническая пневмония 815
Пневмония у больных с иммуносупрессией 817
Патология легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией 817
Трансплантация легких 818
Опухоли легких 819
Карциномы 819
Нейроэндокринные опухоли и контроль пролиферации 827
Прочие опухоли 829
Метастатические опухоли 829
Плевра 830
Плевральный выпот 830
Пневмоторакс 831
Опухоли плевры 831

Строение легких соответствует выполняемой ими функции, а именно обеспечению газообмена между вдыхаемым воздухом и кровью. Эмбриональное развитие дыхательной системы связано с образованием выроста на вентральной стенке головной кишки. Зачатки легких развиваются из двух боковых выпячиваний срединно расположенной трахеи. Зачаток правого легкого в конечном итоге делится на три *долевых бронха*, зачаток левого легкого — на два долевых бронха. Так формируются три доли в правом легком и две доли в левом легком. Правый главный бронх имеет более вертикальное расположение, продолжающее ход трахеи. Следовательно, аспирированные инородные материалы (рвотные массы, кровь, инородные тела) чаще попадают в правое легкое, чем в левое. Правые долевые и левые долевые бронхи делятся дихотомически, что лежит в основе образования более мелких бронхов. Ветвящиеся бронхи сопровождают две артерии — *легочная* и *бронхиальная*.

Ветвящиеся бронхи образуют *бронхиолы*, которые отличаются от бронхов отсутствием в их стенах хряща и подслизистых желез. Дальнейшее ветвление бронхиол завершается формированием *терминальных бронхиол* диаметром менее 2 мм. Часть легкого дистальнее терминальной бронхиолы называют *ацинусом*. Эта структурная единица легкого имеет почти сферическую форму диаметром ≈ 7 мм. Ацинус состоит из *дыхательных бронхиол* (от каждой отходит по несколько альвеол с каждой стороны), *альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков* (окончание дыхательных путей, стенки альвеолярных мешочков образуют альвеолы, являющиеся местом газообмена). Группа из 3–5 терминальных бронхиол со своими ацинусами формируют структуры — *легочные дольки*. Знание структуры дольки важно для классификации основных форм эмфиземы.

За исключением голосовых связок, которые покрыты многослойным плоским эпителием, все *дыхательное дерево* (гортань, трахея, бронхи и бронхиолы) выстлано многорядным высоким цилиндрическим реснитчатым эпителием. Слизистая оболочка бронхов также содержит нейроэндокринные клетки, имеющие нейросекреторные гранулы, которые могут секретировать ряд факторов, в т.ч. серотонин, кальцитонин и гастрин-высвобождающий пептид (бомбезин). По всем стенкам трахеи и бронхов (но не бронхиол) распределены многочисленные слизеобразующие бокаловидные клетки и подслизистые железы.

Микроскопическая структура *альвеолярной стенки* (или *альвеолярной перегородки*) представлена элементами, разделяющими кровяную и воздушную среды (рис. 15.1):

- *эндотелий капилляров*. Выстилает сеть переплетающихся и анастомозирующих капилляров;
- *базальная мембрана* и *прилегающая интерстициальная ткань*. Разделяют альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки. Базальные мембраны эпителия и эндотелия в тонких участках альвеолярной стенки слиты, тогда как в более толстых участках разделены интерстициальным пространством (*легочным интерстицием*), содержащим тонкие эластические волокна, небольшие пучки коллагена, небольшое количество фибробластоподобных интерстициальных, гладкомышечных и тучных клеток и редко лимфоциты и моноциты;
- *альвеолярный эпителий*. Сплошной слой из двух типов клеток: *пневмоцитов I типа*, которые имеют пластинчатую форму и покрывают 95% поверхности альвеол, и *пневмоцитов II типа*, имеющих округлую форму. Пневмоциты II типа синтезируют *сурфактант* (поверхностно-активное вещество, содержащееся в осмиофильных *пластинчатых тельцах*), покрывающий *альвеолярную мембрану*. Пневмоциты II типа участвуют в репарации альвеолярного эпителия благодаря их способности дифференцироваться в пневмоциты I типа;
- *альвеолярные макрофаги*. Располагаются в альвеолах, прикрепляясь к эпителиальным клеткам, или лежат свободно в их просветах. Альвеолярные макрофаги дифференцируются из моноцитов крови и принадлежат к системе мононуклеарных фагоцитов. Часто содержат угольные частицы и другие фагоцитированные материалы.

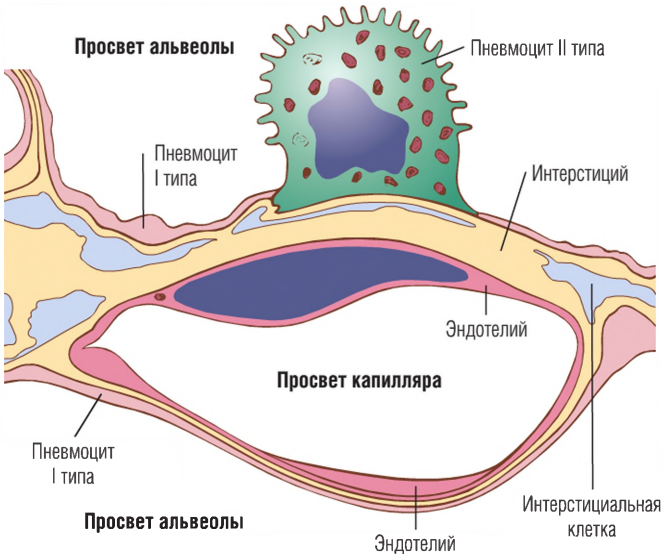


РИС. 15.1 Строение альвеолярной стенки. Следует отметить, что базальная мембрана (*желтого цвета*) тонкая с одной стороны и расширена с другой, где переходит в интерстициальную ткань.

Альвеолярные стенки имеют многочисленные отверстия, называемые *порами Кона*, через которые и распространяются бактерии и экссудат в соседние альвеолы (*см.* рис. 15.34Б).

Первичные инфекции дыхательных путей, такие как бронхит и пневмония, — обычное явление в клинической и патологоанатомической практике. Увеличение количества курящих людей, загрязнение воздуха и другие неблагоприятные экологические ингаляционные

факторы привели к тому, что уровни заболеваемости хроническим бронхитом и эмфиземой приняли угрожающие масштабы. До настоящего времени отмечался неуклонный рост злокачественных опухолей легких у мужчин, сейчас заболеваемость раком легкого вышла на плато. Ожидается, что она снизится в будущем, но в связи с увеличением количества курящих женщин рак легкого становится в этой популяции наиболее распространенным злокачественным образованием, опередив даже рак молочной железы. На сегодняшний день рак легкого — самая частая причина смерти от рака внутренних органов как среди мужчин, так и среди женщин. В данной главе описаны первичные болезни легких, хотя легкие поражаются на терминальных стадиях практически всех хронических заболеваний.

Врожденные аномалии

К врожденным аномалиям легких относят [1]:

- агенезию или гипоплазию обоих легких, одного легкого или отдельных долей легких;
- аномалии трахеи и бронхов (атрезию, стеноз, трахеопищеводную фистулу);
- сосудистые аномалии;
- врожденную долевую эмфизему;
- кисты головной кишки;
- врожденную мальформацию дыхательных путей;
- легочную секвестрацию.

В данном разделе будут обсуждены только самые частые аномалии.

Гипоплазия обоих легких (причем одно может быть поражено в большей степени, чем другое) приводит к снижению их массы, объема, диспропорции площади ацинусов по отношению к массе тела и гестационному возрасту. Данная патология легких обусловлена различными пороками развития соседних органов, что приводит к сдавлению легкого (легких) или препятствует нормальному расправлению легких во время внутриутробного развития. К таким порокам развития относят врожденные диафрагмальные грыжи и олигогидрамнион.

Кисты головной кишки формируются из аномальных выростов первичной кишки и наиболее часто расположены в воротах легких или в среднем средостении. Кисты в зависимости от строения их стенок классифицируют на *бронхогенные* (наиболее распространенные), *пищеводные* и *кишечные*. Бронхогенные кисты редко бывают соединенными с трахеобронхиальным деревом. При микроскопическом исследовании киста выстлана мерцательным многорядным цилиндрическим эпителием с очагами плоскоклеточной метаплазии в области воспаления. Стенки кист содержат бронхиальные железы, хрящ и гладкомышечные волокна. Лечение кист заключается в их резекции.

Легочная секвестрация характеризуется образованием фрагмента легочной ткани, который располагается отдельно и не связан с дыхательной системой. Кровоснабжение данного фрагмента происходит не из легочных артерий, а из аорты или ее ветвей. *Экстралобарный секвестр* располагается снаружи легких в любом участке грудной клетки или средостения. Экстралобарный секвестр наиболее часто обнаруживают у детей младшего возраста, он может быть связан с другими врожденными аномалиями. *Интралобарный секвестр* располагается в легочной ткани. В отличие от экстралобарного секвестра он наблюдается у детей старшего возраста и часто приводит к рецидивирующим локальным инфекциям или бронхоэктазам.

Ателектаз

Ателектаз — это полное или частичное спадение легкого. Ателектаз возникает при неполном расправлении легких новорожденных (*ателектаз новорожденных*) или при коллапсе ранее воздушной ткани легкого, что приводит к формированию относительно безвоздушной области легочной паренхимы. Приобретенные ателектазы наблюдаются в основном у взрослых.

Ателектазы подразделяют на *резорбционные* (или *обструктивные*), *компрессионные* и *констриктивные* (рис. 15.2).

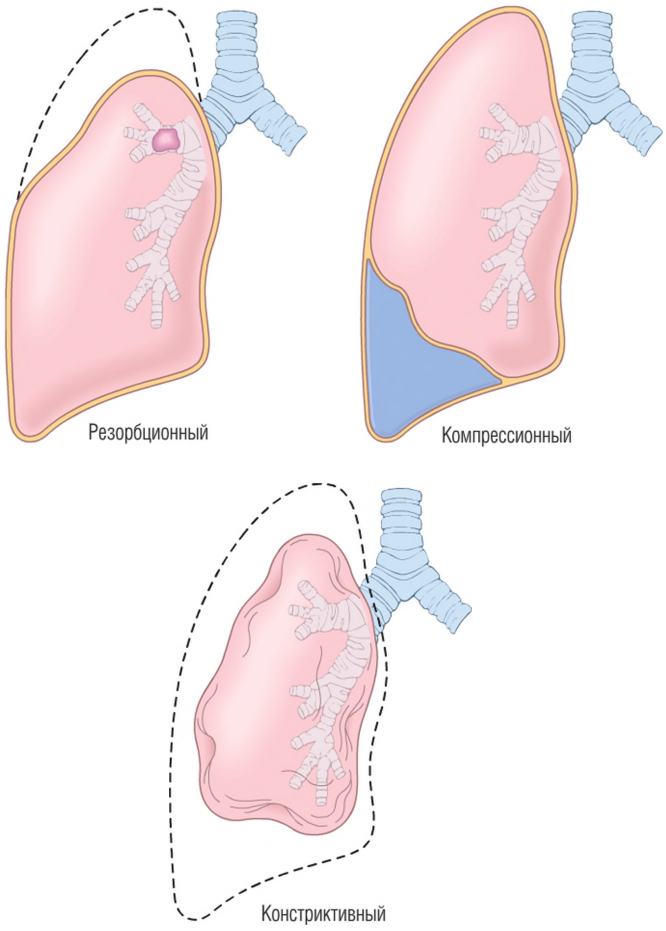


РИС. 15.2 Различные виды приобретенных ателектазов. Пунктирные линии показывают объем нормальных легких.

Резорбционные ателектазы являются следствием полной обструкции дыхательных путей, в которых со временем происходит рассасывание воздуха, содержащегося в пораженных альвеолах, при сохранении в ателектазах кровотока. Объем легких уменьшается, поэтому средостение смещается в сторону ателектазированного легкого. Причиной резорбционного ателектаза служит обтурация бронхов при чрезмерном выделении секрета (например, слизи) или экссудата в мелких бронхах. Наиболее часто резорбционный ателектаз развивается при бронхиальной астме, хроническом бронхите, бронхоэктазах, в послеоперационном периоде, при попадании инородных тел и, реже, при бронхогенных новообразованиях.

Компрессионные ателектазы развиваются вследствие частичного или полного заполнения плевральной полости жидким экссудатом, опухолью, кровью или воздухом (в последнем случае речь идет о *нарастающем пневмотораксе*), а также могут возникнуть при *напряженном пневмотораксе*, когда давление воздуха в альвеолах падает, что угрожает функционированию легких и органов средостения, особенно крупных сосудов. При компрессионном ателектазе средостение смещается в противоположную от пораженного легкого сторону.

Констриктивный ателектаз возникает при наличии локальных или распространенных фиброзных изменений в легких или плевре, которые препятствуют полному расправлению легкого.

Любой вид ателектаза отражается на оксигенации крови и предрасполагает к инфекции. Ателектаз (за исключением констриктивного) является обратимым состоянием, т.е. спавшаяся легочная паренхима может расправиться.

ТАБЛИЦА 15.1 Классификация и причины отека легких

Гемодинамический отек
Увеличение гидростатического давления
Левожелудочковая недостаточность
Перегрузка объемом
Обструкция легочной вены
Снижение онкотического давления
Гипоальбуминемия
Нефротический синдром
Заболевания печени
Дефицит белка при энтеропатии
Лимфатическая обструкция
Отек, вызванный повреждением капилляров в альвеолярных стенках
Инфекции (пневмония, сепсис)
Вдыхание газов (кислорода, дыма)
Аспирация жидкостей (содержимого желудка, при утоплении)
Химиотерапевтические препараты (блеомицин), другие препараты (амфотерицин В), героин, керосин, паракват
Шок, травмы
Радиация
Трансфузии
Отек неизвестного происхождения
Большая высота над уровнем моря
Травматическое повреждение центральной нервной системы

Отек легких

Отек легких может быть следствием нарушения гемодинамики (*гемодинамический*, или *кардиогенный*, *отек легких*) либо увеличения проницаемости капилляров в результате повреждения микрососудов (табл. 15.1). Терапия и исход зависят от основной причины заболевания. Общие данные об отеке легких приведены в главе 4, а также кратко описаны в главе 12, в разделе «Сердечная недостаточность».

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

Наиболее частой причиной гемодинамического отека легких является увеличение гидростатического давления (т.е. увеличение легочного венозного давления), как это происходит при левожелудочковой недостаточности. Какими бы ни были клинические проявления основного заболевания, венозный застой и отек легких всегда характеризуются наличием выраженных влажных хрипов в легких. Жидкость накапливается первоначально в базальных отделах нижних долей, поскольку гидростатическое давление в этих местах более высокое (*отек легких с зависимой локализацией*). При микроскопическом исследовании альвеолярные капилляры полнокровны, просветы альвеол заполнены гранулированными массами розового цвета. Могут также присутствовать альвеолярные микрогеморрагии и макрофаги, нагруженные гемосидерином (*«клетки сердечных пороков»*). При хроническом легочном венозном застое, например при митральном стенозе, обнаруживаются большое количество макрофагов, нагруженных гемосидерином, склероз и утолщение альвеолярных стенок, что приводит к уплотнению легочной ткани, которая приобретает бурый оттенок (*бурая индурация легких*). Эти изменения не только снижают дыхательную функцию, но также предрасполагают к инфекции.

ОТЕК, ВЫЗВАННЫЙ ПОВРЕЖДЕНИЕМ КАПИЛЛЯРОВ В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ СТЕНКАХ

Второй причиной отека легких является повреждение капилляров в альвеолярных стенках. В легочных капиллярах гидростатическое давление, как правило, не повышено, и гемодинамические факторы играют второстепенную роль, т.е. отек является результатом первичной травмы эндотелия сосудов или повреждения альвеолярного эпителия с вторичным повреждением микрососудов. Это приводит к выходу жидкости и белков сначала в интерстициальное пространство, а в более тяжелых случаях — в просвет альвеол. При большинстве форм пневмоний отек остается локализованным и уходит на второй план на фоне инфекционного процесса. В то же время диффузный альвеолярный отек — важный компонент серьезного и часто фатального состояния, называемого *острым респираторным дистресс-синдромом* (*см.* далее).

Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром

Острое повреждение легких (ОПЛ) (также называемое *некардиогенным отеком легких*) проявляется внезапной значительной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности [2]. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является тяжелым ОПЛ. ОПЛ и ОРДС характеризуются увеличенной сосудистой проницаемостью и гибелью эпителиальных и эндотелиальных клеток, ассоциированными с воспалительным процессом. Гистологически эти состояния проявляются *диффузным альвеолярным повреждением*. В большинстве случаев ОПЛ связаны с сепсисом. ОПЛ неустановленной этиологии обозначают термином «острая интерстициальная пневмония».

ОРДС — хорошо распознаваемое осложнение различных заболеваний, возникающее вследствие прямого повреждения легких и при системных нарушениях (табл. 15.2). Во многих случаях ОРДС развивается вследствие сочетания различных предрасполагающих факторов (например, шока, кислородотерапии и сепсиса). В тяжелых случаях может возникнуть дисфункция не только легких, но и других органов.

Морфология. В острой стадии заболевания легкие плотные, красного цвета и заполнены жидкостью. При микроскопическом исследовании в них обнаруживаются полнокровие, интерстициальный и внутриальвеолярный отеки, воспаление, отложение фибрина и диффузное альвеолярное повреждение. Альвеолы покрыты восковидными гиалиновыми мембранами (рис. 15.3), морфологически похожими на те, которые выявляются при болезни гиалиновых мембран у новорожденных (*см.* главу 10). Гиалиновые мембраны образованы конденсированной отечной жидкостью, богатой фибрином, смешанным с цитоплазматическими и липидными остатками некротизированных эпителиальных клеток. В стадии организации наблюдаются пролиферация пневмоцитов II типа и образование грануляционной ткани в стенках и просветах альвеол. В большинстве случаев грануляционная ткань элиминируется, но остаются минимальные функциональные нарушения. Иногда наблюдается фиброзное утолщение альвеолярных стенок в результате пролиферации интерстициальных клеток и отложения коллагена. При летальных исходах часто обнаруживаются признаки бронхопневмонии.

Патогенез. Альвеолярная мембрана состоит из двух слоев — сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия. При ОРДС целостность этого барьера нарушается в результате повреждения эндотелия либо эпителия (чаще и того и другого одновременно) [3]. В сыворотке крови могут присутствовать в высоких концентрациях маркеры повреждения и активации эндотелия — эндотелин и фактор Виллебранда. На ранних стадиях патологического состояния также выявляют признаки повреждения эпителия (набухание клеток, вакуолизация, образование пузырьков) вплоть до некроза. Вследствие повреждения альвеолярных мембран по-

ТАБЛИЦА 15.2 Состояния, ассоциированные с острым респираторным дистресс-синдромом

Инфекции
Сепсис*
Диффузные легочные инфекции (вирусные, микоплазменные и пневмоцистные пневмонии, милиарный туберкулез)*
Аспирация желудочного содержимого*
Физическое повреждение
Механические травмы, в т.ч. травмы головы*
Контузии легких
Утопления
Переломы с жировой эмболией
Ожоги
Ионизирующая радиация
Ингаляционные агенты
Кислород
Дым
Раздражающие газы и химические вещества
Химическое повреждение
Героин, передозировка метадона
Ацетилсалициловая кислота
Передозировка барбитуратов
Паракват
Гематологические факторы
Множественные трансфузии
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
Панкреатит
Уремия
Экстракорпоральное кровообращение
Реакции гиперчувствительности
Органические растворители
Наркотики

* Более 50% случаев острого респираторного дистресс-синдрома.

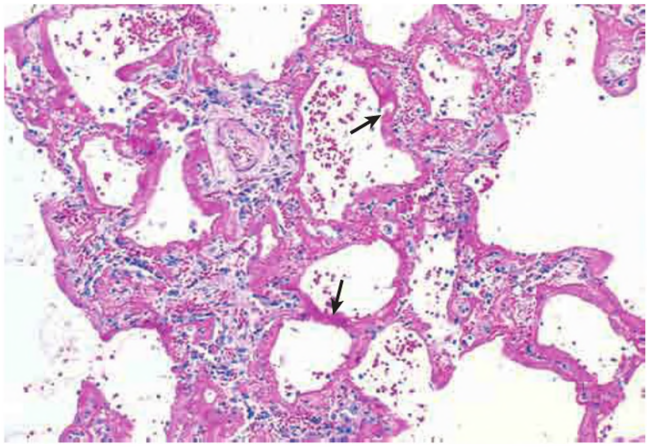


РИС. 15.3 Острый респираторный дистресс-синдром (диффузное альвеолярное повреждение). Некоторые из альвеол спавшиеся, другие расширены; поверхность многих покрыта гиалиновыми мембранами (*стрелки*).

вышается их проницаемость, усиливается альвеолярный отек, теряется диффузионная способность, а также возникает дефицит сурфактанта, вызванный повреждением пневмоцитов II типа. Повреждение эндотелия приводит к образованию микротромбов, что добавляет к картине диффузного альвеолярного повреждения ишемическое повреждение легочной паренхимы (рис. 15.4). Гиалиновые мембраны, характерные для ОПЛ/ОРДС, образуются в результате концентрации богатой белком отечной жидкости и захвата фрагментов некротизированных альвеолярных эпителиальных клеток.

Клеточная биология и молекулярные механизмы ОПЛ/ОРДС остаются областью активного научного исследования. Уже известно, что повреждение легких при ОРДС вызвано дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [4], однако инициирующий сигнал, ведущий к неконтролируемой острой воспалительной реакции, еще не установлен. Вероятным кандидатом, сдвигающим баланс в сторону провоспалительных цитокинов, считают фактор транскрипции NF-κB, активация которого жестко регулируется при нормальных условиях. Уже через 30 мин после острого воздействия альвеолярные макрофаги усиливают синтез IL-8 — мощного хемотаксического фактора и фактора, активирующего нейтрофилы. Секреция IL-8 и подобных соединений (IL-1 и TNF) приводит к активации эндотелия, а также секвестрации и последующей активации нейтрофилов в капиллярах легких.

Нейтрофилы, как полагают, играют важную роль в патогенезе ОРДС. Гистологическое исследование легких в начале заболевания показывает увеличение числа нейтрофилов в сосудистом пространстве, интерстиции и альвеолах. Как нейтрофилы накапливаются в легких — еще не совсем понятно. Вероятно, есть 2 механизма.

Во-первых, нейтрофилы, активированные такими цитокинами, как IL-8 и TNF, экспрессируют молекулы адгезии, позволяющие нейтрофилам связываться с их лигандами на активированных эндотелиальных клетках. Во-вторых, активированные нейтрофилы, становясь более «жесткими» и менее подверженными деформации, застревают в узкой капиллярной сети легких. Активированные нейтрофилы секретируют

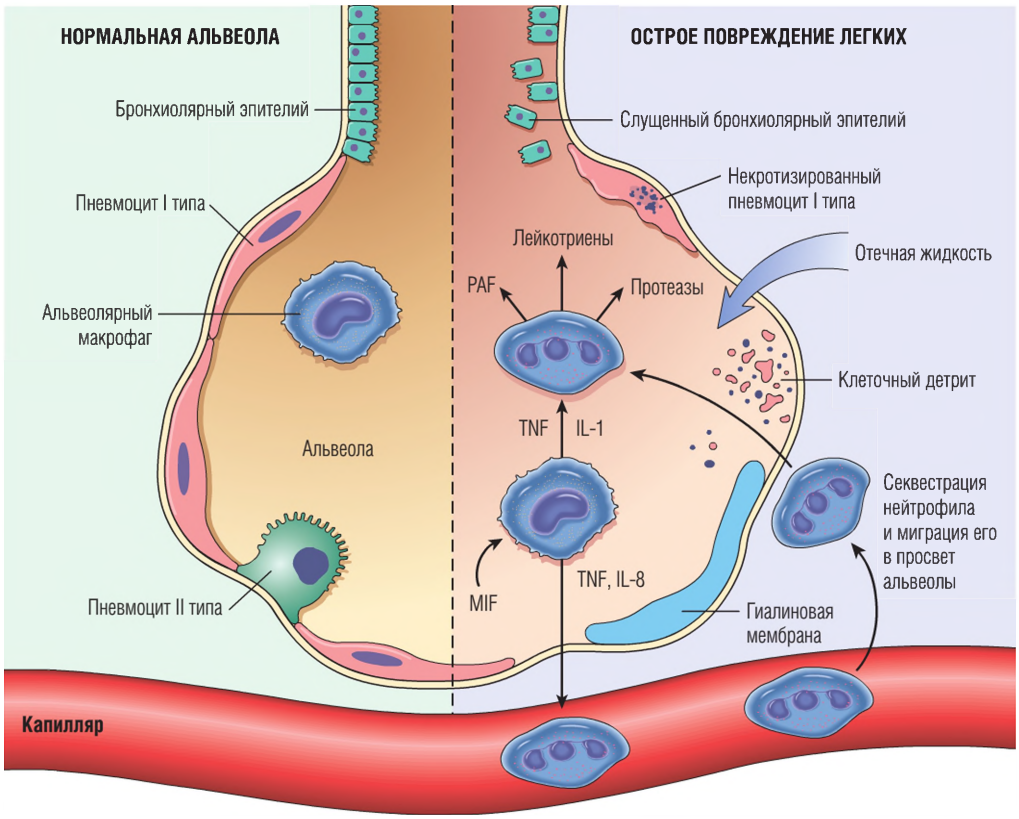


РИС. 15.4 Нормальная альвеола в сравнении с поврежденной альвеолой на ранней стадии острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF), продуцируемые макрофагами, вызывают краевое стояние нейтрофилов в легочных капиллярах и экстравазацию этих клеток в просвет альвеол, где клетки активируются. Активированные нейтрофилы секретируют множество факторов, таких как лейкотриены, оксиданты, протеазы и фактор активации тромбоцитов (PAF), которые способствуют местному повреждению тканей, накоплению отечной жидкости в воздушном пространстве, инактивации сурфактанта и формированию гиалиновых мембран. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), секретируемый местно, поддерживает продолжающийся провоспалительный ответ. Впоследствии продукция макрофагами фиброгенных цитокинов, таких как TGF-β и PDGF, стимулирует рост фибробластов и отложение коллагена на стадии репарации повреждения [Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000].

множество продуктов (например, оксиданты, протеазы, факторы активации тромбоцитов, лейкотриены), которые повреждают альвеолярный эпителий и поддерживают воспалительный каскад. Сочетанное повреждение эндотелия и эпителия приводит к повышению проницаемости капилляров, а потеря сурфактанта блокирует расправление альвеол.

Следует отметить, что деструктивным факторам, высвобождаемым нейтрофилами, могут противодействовать эндогенные антипротеазы, антиоксиданты и противовоспалительные цитокины (например, IL-10), активируемые провоспалительными цитокинами.

Для ОРДС также характерно нарушение регуляции системы коагуляции. В сыворотке крови и в бронхиолоальвеолярном лаваже повышается уровень тканевого фактора, а уровни антикоагулянтов и С-белка снижаются. Сам каскад коагуляции является мощным провоспалительным сигналом. Тромбин, например, способствует адгезии нейтрофилов к эндотелию. Следует подчеркнуть, что баланс между деструктивными и защитными факторами и определяет степень повреждения тканей и клиническую тяжесть ОПЛ/ОРДС.

В исходе ОРДС наступает его разрешение, которое заключается в рассасывании экссудата, удалении мертвых клеток и репарации ткани с заменой погибших клеток новыми эндотелиальными и альвеолярными эпителиальными клетками. Удаление экссудата и тканевого детрита осуществляют макрофаги (как при любом другом повреждении ткани). Эпителиальные клетки регенерируют за счет пролиферации сохранившихся пневмоцитов II типа, которые покрывают оголенную базальную мембрану. Недавно было обнаружено, что в репарации участвуют стволовые клетки бронхоальвеолярного эпителия. Пневмоциты II типа дифференцируются в пневмоциты I типа, составляющие большинство клеток альвеолярной выстилки. Репарация эндотелия происходит как за счет миграции эндотелиальных клеток из неповрежденных капилляров, так и за счет костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников (*см.* главу 3); последние могут быть обнаружены в кровотоке в фазу восстановления после ОРДС.

Клинические признаки. Лиц с ОПЛ, как правило, госпитализируют вследствие развития одного из проявлений заболевания (*см.* ранее). Тяжелая одышка и тахипноэ являются предвестниками ОПЛ. Вслед за ними развиваются, постепенно усиливаясь, цианоз, гипоксемия, дыхательная недостаточность. При рентгенографии определяются двухсторонние диффузные инфильтраты. Гипоксемию не всегда удается скорригировать с помощью кислородотерапии из-за вентиляционно-перфузионного несоответствия, тем самым создаются условия для развития респираторного ацидоза. На ранних стадиях заболевания легкие становятся «жесткими» из-за потери сурфактанта. У небольшого количества пациентов экссудат и тканевый детрит не рассасываются, что в конечном итоге приводит к фиброзу легких. В таких случаях интерстициальный фиброз является причиной уплотнения легочной ткани и хронической легочной недостаточности.

При ОПЛ наблюдаются функциональные нарушения всей легочной ткани разной степени тяжести в отдельных участках. В легких могут быть как участки с уплотнением ткани, воспалительным инфильтратом и коллапсом (в связи с этим плохо вентилируемые, со сниженной эластичностью), так и сохранные участки, имеющие почти нормальные перфузию и вентиляцию. Перфузия плохо вентилируемых областей сохраняется, что приводит к вентиляционно-перфузионному несоответствию и гипоксемии. Благодаря усовершенствованию терапии сепсиса, искусственной вентиляции легких и поддерживающей терапии смертность при ОПЛ снизилась с 60 до 40% (в год в США регистрируют 190 тыс. новых случаев ОПЛ) [5]. Большинство летальных исходов при ОПЛ обусловлено сепсисом, полиорганной недостаточностью, а в отдельных случаях — прямым повреждением легких [6].

ОСТРАЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ

«Острая интерстициальная пневмония» — клинико-патологический термин, который используют для описания распространенного и быстропрогрессирующего ОПЛ неизвестной этиологии. Это редкое заболевание развивается, как правило, в возрасте 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. У пациентов в течение ≈ 3 нед наблюдается острая дыхательная недостаточность, напоминающая инфекцию верхних дыхательных путей. Рентгенографические и патологические особенности идентичны стадии фиброза при ОПЛ. Летальность колеблется от 33 до 74%, при этом большинство смертей происходит в течение 1–2 мес от начала заболевания [7]. У выживших пациентов может наступить рецидив и развиться хроническая интерстициальная болезнь легких [8–10].

Классификация хронических диффузных болезней легких

На основании исследования функции легких хронические диффузные болезни легких (неинфекционные) могут быть классифицированы на две группы: (1) *обструктивные болезни легких* (или *болезни дыхательных путей*), характеризующиеся увеличением сопротивления потоку воздуха из-за частичной или полной обструкции дыхательного дерева на любом уровне, начиная от трахеи и крупных бронхов до терминальных и респираторных бронхиол; (2) *рестриктивные болезни легких*, характеризующиеся сниженным объемом легочной паренхимы и уменьшением жизненной емкости легких.

У лиц с обструктивными болезнями легких функциональные пробы свидетельствуют о максимальном снижении объема форсированного выдоха за 1 сек. Экспираторная обструкция может быть вызвана различными причинами (табл. 15.3). Как будет показано далее, точные различия установить не всегда удается.

В противоположность этому рестриктивные болезни легких идентифицируют по сниженной жизненной

ТАБЛИЦА 15.3 Спектр хронических обструктивных болезней легких

Клинический термин	Анатомическая локализация	Основные патологические изменения	Этиология	Признаки/симптомы
Хронический бронхит	Бронхи	Гиперплазия слизистых желез, гиперсекреция	Курение, загрязнение воздуха	Кашель, выделение мокроты
Бронхоэктатическая болезнь	Бронхи	Расширение бронхов и склероз	Персистирующие или тяжелые инфекции	Кашель, гнойная мокрота, лихорадка
Астма	Бронхи	Гиперплазия гладкомышечных клеток, большое количество слизи, воспаление	Иммунные или неустановленные причины	Эпизодическое свистящее дыхание, кашель, одышка
Эмфизема	Ацинусы	Расширение альвеол; деструкция эластических волокон межальвеолярных стенок	Курение	Одышка
Заболевания мелких дыхательных путей (например, бронхиолит)	Бронхиолы	Воспаление, фиброзирование, обструкция	Курение, загрязнение воздуха и др.	Кашель, одышка

емкости легких и скорости выдоха, которая остается нормальной или уменьшается пропорционально. Рестриктивные нарушения происходят при: (1) *патологических процессах в грудной стенке* (например, при нервно-мышечных заболеваниях, таких как полиомиелит, при тяжелом ожирении, болезнях плевры и кифосколиозе); (2) *хронических интерстициальных и инфильтративных болезнях легких*, например пневмокониозе и интерстициальном фиброзе неизвестной этиологии.

Обструктивные болезни легких

Заболевания данной группы — эмфизема, хронический бронхит, астма и бронхоэктатическая болезнь — имеют типичные общие проявления, но различные анатомические и клинические характеристики (*см.* табл. 15.3).

Эмфизему и хронический бронхит часто рассматривают вместе под общим термином «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), т.к. многие пациенты имеют одновременно нарушения функций на уровне и ацинуса (*эмфизему*), и бронхиального дерева (*бронхит*). Это неудивительно: нарушения вызывает один внешний фактор, например курение. Кроме того, известно, что *обструктивный бронхиолит* (одно из заболеваний мелких дыхательных путей) способствует обструкции как при эмфиземе, так и при хроническом бронхите [11]. Астма отличается от хронического бронхита и эмфиземы наличием обратимого бронхоспазма, однако у некоторых пациентов с типичной астмой также есть необратимый компонент заболевания в виде ХОБЛ (рис. 15.5). И наоборот, некоторые пациенты с типичной ХОБЛ имеют обратимый компонент в виде астмы. Таких пациентов принято относить по клиническим проявлениям в группу больных с сочетанным поражением (ХОБЛ и астма). Недавнее исследование

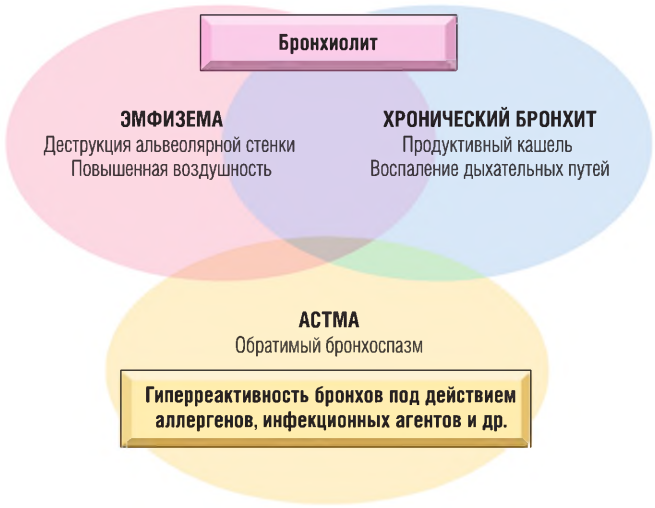


РИС. 15.5 Взаимосвязь различных хронических обструктивных болезней легких. Заболевания вызывает один внешний триггер, например курение.

выявило, что эмфизема, ХОБЛ и астма сочетаются довольно часто [12].

У большинства больных ХОБЛ заболевание является результатом длительного курения, но ≈ 10% пациентов не курят [13, 14]. С другой стороны, ХОБЛ развивается только у небольшого количества курящих, и причина такого феномена до сих пор неизвестна.

В связи с распространением курения во многих странах, загрязнением окружающей среды и другими вредными воздействиями заболеваемость ХОБЛ в последние десятилетия заметно увеличилась. В настоящее время в США ХОБЛ занимает 4-е место среди причин заболеваемости и смертности [16]. По прогнозам к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место в мире [17].

Учитывая схожесть различных форм ХОБЛ, необходимо обсудить каждый из компонентов заболевания отдельно, что позволит понять патофизиологическую основу различных причин обструкции дыхательных путей. Поскольку в настоящее время терапия носит симптоматический характер, то понимание патогенеза может способствовать разработке таргетной терапии.

ЭМФИЗЕМА

Эмфизема — это патологическое состояние, которое характеризуется необратимым увеличением объема легочной паренхимы, расположенной дистальнее терминальных бронхиол, и деструкцией их стенок без явного фиброза [15].

Заболеваемость. В одном исследовании при анализе аутопсий панацинарную и центроацинарную эмфиземы выявили в 50% случаев. Кроме того, было установлено, что причиной смерти в 6,5% наблюдений стала болезнь легких [18]. Существует четкая взаимосвязь между курением и эмфиземой, причем больше подвержены эмфиземе женщины с темным цветом кожи [19].

Виды. Эмфизему классифицируют в соответствии с ее локализацией внутри дольки, состоящей из скоплений ацинусов. Иногда термин «эмфизема» применяют достаточно условно и широко (*см.* далее).

Различают 4 основных типа эмфиземы: (1) центроацинарная (центролобулярная); (2) панацинарная (панлобулярная); (3) дистальная ацинарная (парасептальная); (4) эмфизема вокруг очагов фиброза (иррегулярная). Из них только первые два типа вызваны клинически значимой обструкцией воздушного потока (рис. 15.6). Центроацинарная эмфизема — гораздо более распространенное заболевание (95% общего числа эмфизем), чем панацинарная эмфизема.

Центроацинарная эмфизема. При этом типе эмфиземы страдают центральные или проксимальные отделы легочной дольки, образованные дыхательными бронхиолами, в то время как дистальные альвеолы остаются интактными (рис. 15.7А; *см.* рис. 15.6Б). Таким образом, одновременно существуют неизмененные и эмфизематозные участки как в самом ацинусе, так и в дольке в целом. Поражения чаще и, как правило, сильнее выражены в верхних долях, особенно в апикальных сегментах. Стенки эмфизематозных структур обычно содержат большое количество черного пигмента. Нередко наблюдаются воспалительные инфильтраты вокруг бронхов и бронхиол. При тяжелой центроацинарной эмфиземе в процесс также могут быть вовлечены дистальные участки ацинуса. Такую эмфизему бывает трудно отличить от панацинарной эмфиземы. Центроацинарная эмфизема наблюдается преимущественно у активно курящих лиц, часто в сочетании с хроническим бронхитом.

Панацинарная эмфизема. При этом типе эмфиземы ацинусы равномерно увеличены, начиная от уровня респираторной бронхиолы и заканчивая альвеолами (*см.* рис. 15.6В, 15.7Б). Приставка «пан-» относится ко всему ацинусу, но не ко всему легкому. В отличие от центроацинарной эмфиземы панацинарная эмфизема

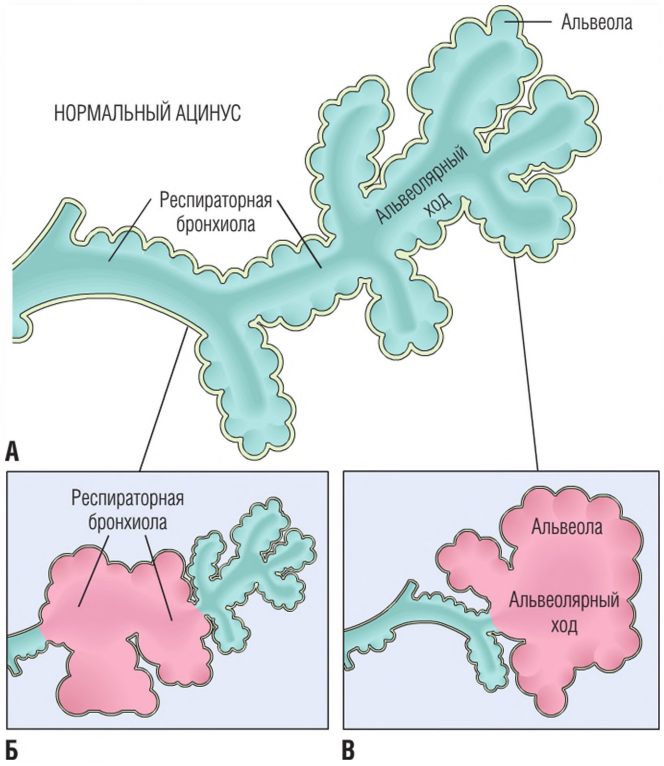


РИС. 15.6 **(А)** Нормальная структура ацинуса. **(Б)** Центроацинарная эмфизема с первичным повреждением респираторных бронхиол. **(В)** Панацинарная эмфизема с первичным расширением альвеол и альвеолярных ходов.

чаще развивается в нижних отделах легких, в области передних сегментов и, как правило, сильнее выражена в базальных участках. Этот тип эмфиземы ассоциируется с дефицитом α_1-антитрипсина (*см.* главу 18).

Дистальная ацинарная эмфизема. Проксимальная часть ацинуса при этом типе эмфиземы не изменена. Преимущественно вовлечены периферические участки долек, прилегающие к плевре. Дистальная ацинарная эмфизема развивается вокруг очагов фиброза, рубцевания или ателектазов и, как правило, более выражена в верхних сегментах легких. Характерные признаки данного типа эмфиземы — формирование нескольких непрерывных очагов 0,5–2,0 см в диаметре, иногда образующих кистоподобные структуры. Дистальная ацинарная эмфизема, вероятно, лежит в основе многих случаев спонтанного пневмоторакса у молодых взрослых.

Эмфизема вокруг очагов фиброза. Эту эмфизему называют также *иррегулярной эмфиземой*, поскольку не все ацинусы поражены одинаково. Данный тип эмфиземы может быть более распространенным, чем считают, т.к. при тщательном исследовании легких во время аутопсии у большинства умерших от разных заболеваний обнаруживают один или несколько очагов фиброза после перенесенного воспалительного процесса. В большинстве случаев эти очаги бессимптомны и клинически незначимы.

Патогенез. ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, легочной парен-

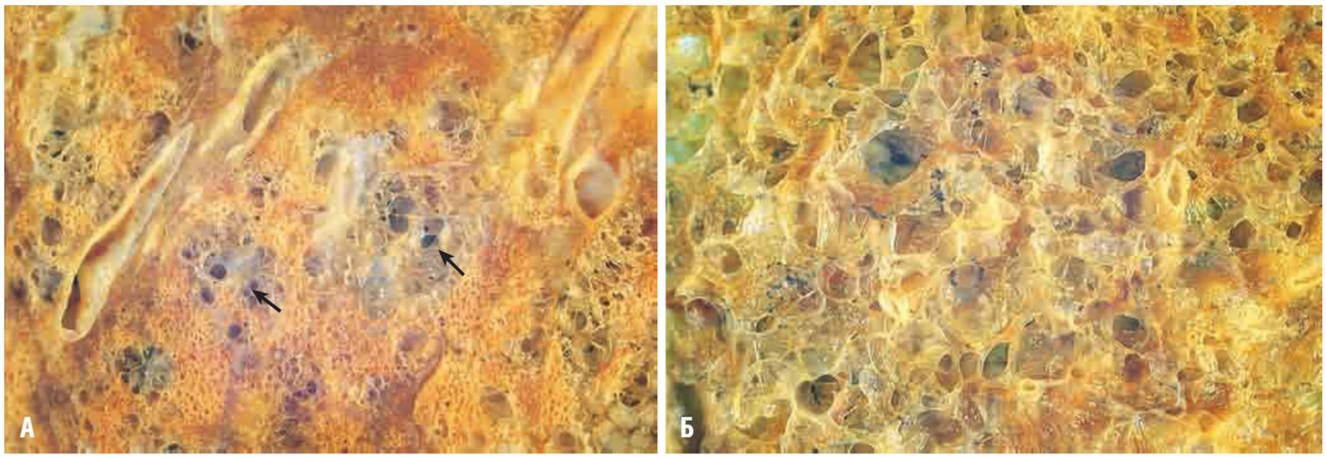


РИС. 15.7 **(А)** Центроацинарная эмфизема. В центральных участках ацинусов видны выраженные эмфизематозные изменения (*стрелки*), окруженные относительно сохранными альвеолами. **(Б)** Панацинарная эмфизема с расширением всей легочной дольки.

химы и сосудистого русла. Макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты CD8+ и CD4+ концентрируются в больших количествах в различных участках легких, образуя воспалительные инфильтраты. Активированные клетки воспалительных инфильтратов высвобождают различные медиаторы, в т.ч. лейкотриен B_4, IL-8, TNF и другие, способные повреждать структуры легких или поддерживать воспаление с образованием нейтрофильных инфильтратов [20]. Хотя детали патогенеза двух распространенных типов эмфиземы (центроацинарной и панацинарной) остаются невыясненными, наиболее правдоподобна гипотеза о разрушении альвеолярных стенок с участием протеазо-антипротеазного механизма, при котором возникает дисбаланс оксидантов и антиоксидантов.

Гипотеза о *дисбалансе протеаз и антипротеаз* основана на наблюдении пациентов с генетическим дефицитом антипротеазы α_1-антитрипсина и заметной предрасположенностью к развитию эмфиземы легких, связанной с курением (рис. 15.8). Около 1% всех пациентов с эмфиземой имеют дисбаланс протеаз и антипротеаз. α_1-Антитрипсин, как правило, присутствует в сыворотке, тканевых жидкостях и макрофагах и является основным ингибитором протеаз (в частности, эластазы), секретируемых нейтрофилами при воспалении. α_1-Антитрипсин кодируется кодоминантно экспрессируемыми генами в *Pi*-локусе протеиназных ингибиторов на 14-й хромосоме.

Pi-локус чрезвычайно полиморфен и может быть представлен различными аллелями. Наиболее распространенным является нормальный *M*-аллель и соответствующий ему фенотип. Примерно 0,012% населения США являются гомозиготными по *Z*-аллелю, что ассоциируется с заметным снижением уровня α_1-антитрипсина в сыворотке. У этих людей в более 80% случаев развивается симптомная панацинарная эмфизема в более раннем возрасте и в более тяжелой форме, особенно у курящих.

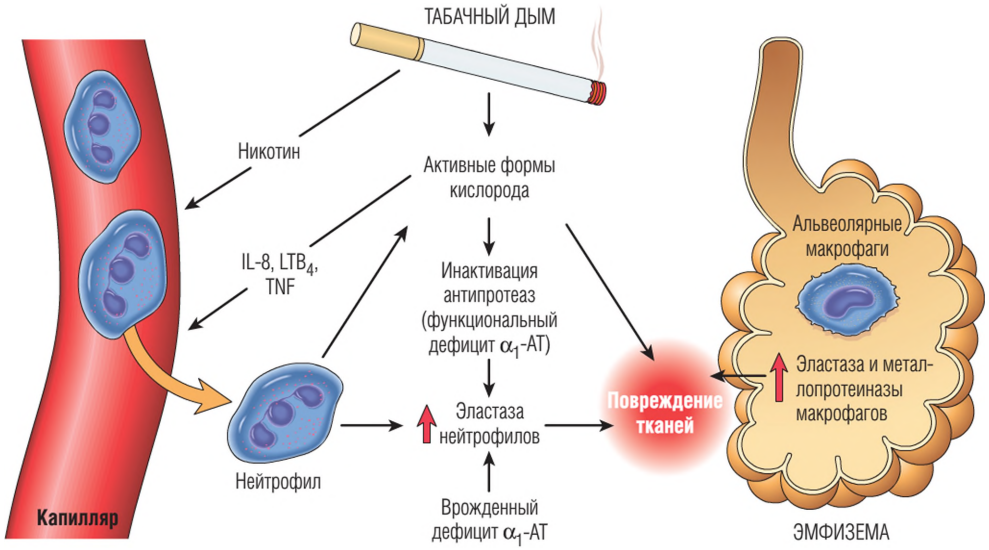


РИС. 15.8 Патогенез эмфиземы. Чрезмерная протеазная активность и активные формы кислорода совместно вносят вклад в повреждение легочной ткани. Дефицит α_1-антитрипсина (α_1-АТ) может быть врожденным либо функциональным, в результате окислительной инактивации антипротеаз (*см.* текст). IL — интерлейкин; LTB_4 — лейкотриен B_4; TNF — фактор некроза опухоли.

Установлена следующая патогенетическая последовательность событий:

1. Нейтрофилы (основной источник клеточных протеаз), как правило, застаиваются в периферических капиллярах, в т.ч. в альвеолярных капиллярах легких, а некоторые нейтрофилы могут мигрировать в альвеолярные пространства.
2. Любой стимул, который повышает количество лейкоцитов (нейтрофилов и макрофагов) в легких либо усиливает секрецию протеаз, приводит к увеличению протеолитической активности.
3. При низком уровне α_1-антитрипсина в сыворотке происходит деструкция эластических структур альвеолярных стенок, в результате развивается эмфизема.

Таким образом, эмфизема — результат разрушительного действия протеаз у пациентов с низкой активностью антипротеаз.

Гипотеза дисбаланса протеаз и антипротеаз также помогает объяснить значение курения в развитии эмфиземы, особенно центроацинарной эмфиземы, у пациентов с нормальным уровнем α_1-антитрипсина:

- у курящих лиц нейтрофилы и макрофаги накапливаются в просвете альвеол. Механизм воспалительного ответа на уровне альвеол не совсем ясен, но, возможно, включает прямые хемоаттрактантные эффекты никотина, а также воздействие АФК, содержащихся в дыме. АФК способны активировать фактор транскрипции NF-κB, который регулирует гены, кодирующие TNF и хемокины, включая IL-8. IL-8, в свою очередь, привлекает и активирует нейтрофилы;
- накопление активированных нейтрофилов сопровождается высвобождением из них гранул, богатых различными клеточными протеазами (эластазой нейтрофилов, протеиназой 3 и катепсином G), в результате происходит повреждение тканей;
- курение также повышает в макрофагах активность эластазы, которая не подавляется α_1-антитрипсином и может путем протеолиза разрушать антипротеазы. Существует все больше доказательств того, что матриксные металлопротеиназы макрофагов и нейтрофилов, как и эластазы, играют важную роль в деструкции легочной ткани.

Курение также влияет на баланс оксидантов и антиоксидантов. Как правило, в легких находятся антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатион), которые сводят окислительное повреждение тканей к минимуму. Табачный дым содержит большое количество АФК, истощающих антиоксидантные защитные механизмы, и тем самым способствует повреждению тканей (*см.* главу 1).

Активированные нейтрофилы также секретируют АФК, и концентрация их в альвеолах еще больше увеличивается. В результате окислительного повреждения тканей легкого происходит инактивация нативных антипротеаз и развивается функциональный дефицит α_1-антитрипсина даже у пациентов без количественного дефицита этого фермента.

Эластичность бронхиального дерева, как правило, обеспечивает эластический каркас легочной паренхимы, поэтому утрата эластических волокон в стенках альвеол, которые окружают бронхиолы, уменьшает их радиальное сцепление и приводит к тому, что во время выдоха респираторные бронхиолы спадаются. Это вызывает функциональную обструкцию дыхательных путей, несмотря на отсутствие механической обструкции.

До недавнего времени утрату эластических волокон считали единственным механизмом обструкции при эмфиземе. Однако изучение летальных исходов в результате несчастных случаев, произошедших с молодыми людьми, имевшими вредную привычку курения, показало, что воспаление мелких дыхательных путей (бронхиол менее 2 мм в диаметре) наблюдается уже на ранней стадии ХОБЛ. При микроскопическом исследовании можно обнаружить следующие изменения:

- бокаловидно-клеточную метаплазию со слизистыми пробками, окклюзирующими просвет бронхиол;
- инфильтрацию стенок альвеол нейтрофилами, макрофагами, В-клетками (иногда с образованием лимфоидных фолликулов), Т-клетками CD4+ и CD8+;
- утолщение стенки бронхиол вследствие гипертрофии гладкомышечных клеток и перибронхиального фиброза.

Эти изменения в совокупности приводят к сужению просвета бронхиол и способствуют обструкции дыхательных путей [21, 25].

По непонятным причинам вялотекущее воспаление и медленно прогрессирующее разрушение легочной паренхимы при ХОБЛ часто продолжаются в течение десятилетий даже после прекращения курения [22]. Предположительно первоначальное повреждение легких табачным дымом или другими раздражителями вызывает неадекватные самоподдерживающиеся иммунные реакции с участием как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Все данные указывают на патогенную роль T_H17-клеток CD4+, аналогичных тем, которые участвуют в других иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, например болезни Крона.

Морфология. Выраженная эмфизема приводит к увеличению объема легких, зачастую покрывающих краями друг друга и сердце, что становится сразу видно при удалении передней стенки грудной клетки. Как правило, поражение более выражено в верхних двух третях легких. Большие буллы, или пузыри, в области верхушек легких более характерны для эмфиземы вокруг очагов фиброза, а также для дистальной ацинарной эмфиземы. Эмфизематозно расширенные альвеолы отчетливо визуализируются на поверхности разреза легкого, фиксированного в формалине (*см.* рис. 15.7). При микроскопическом исследовании выявляют аномально большие альвеолы, разделенные тонкими стенками, с признаками фокального центроацинарного фиброза.

Прикрепление альвеол к наружной стенке бронхиол часто нарушено. Поры Кона настолько велики, что стенки альвеол становятся невидимыми на отдельных участках или выступают в альвеолярные пространства в виде булавовидных утолщений в области входов в альвеолы. Из-за нарушения стенки альвеол происходит редукция капиллярного русла. При прогрессировании заболевания возникают аномальные воздушные структуры, которые, становясь крупнее, часто деформируют и сдавливают бронхиолы и сосудистую сеть легких. Воспалительные изменения в мелких дыхательных путях описаны ранее.

Клинические признаки. Клинически эмфизема не проявляется, пока не будет повреждена по крайней мере одна треть функционирующей легочной паренхимы. Первый симптом, как правило, *одышка*, которая постепенно, но неуклонно прогрессирует. У некоторых пациентов кашель и одышка — основные жалобы, которые легко спутать с жалобами при астме. Выраженность кашля и продукция мокроты зависят от степени сопутствующего бронхита. *Потеря массы тела* может оказаться настолько существенной, что могут предположить скрытую злокачественную опухоль. При классическом течении эмфиземы у пациента наблюдаются бочкообразная грудь и одышка с явным удлинением времени выдоха (пациент обычно сидит согнувшись и дышит через сжатые губы). Ограничение воздушного потока при выдохе измеряют с помощью спирометрии, ключевого метода диагностики болезней легких.

У лиц с тяжелой эмфиземой часто отмечаются небольшой кашель и сниженная диффузионная способность легких при относительно нормальных значениях газового состава крови в состоянии покоя. У таких пациентов выявляют гипервентиляцию и достаточный уровень оксигенации крови, поэтому таких пациентов образно называют *розовыми пыхтельщиками* (табл. 15.4). Развитие легочного сердца и в конечном итоге правожелудочковой недостаточности, связанных с вторичной легочной гипертензией (ЛГ), является предиктором неблагоприятного прогноза. Смерть большинства больных эмфиземой обусловлена: (1) дыхательным ацидозом и комой; (2) правожелудочковой недостаточностью; (3) массивным коллапсом легких в результате вторичного пневмоторакса. Терапия заключается в назначении бронходилататоров и стероидов, выполнении буллэктомии, а у некоторых пациентов — операции по уменьшению объема легких или трансплантации легких. Заместительная терапия α_1-антитрипсином находится на стадии оценки результатов [23].

Таблица 15.4 Эмфизема и хронический бронхит

	Преобладание бронхита	Преобладание эмфиземы
Возраст (годы)	40–45	50–75
Одышка	Умеренная, начинается поздно	Тяжелая, начинается рано
Кашель	Начинается рано, обильная мокрота	Начинается поздно, скудная мокрота
Инфекции	Частые	Редкие
Дыхательная недостаточность	Повторяющиеся эпизоды	В терминальной стадии
Легочное сердце	Обычно	Редко, в терминальной стадии
Резистентность дыхательных путей	Повышена	Нормальная или слегка повышена
Эластичность	Нормальная	Снижена
Рентгенография грудной клетки	Выраженный сосудистый рисунок, увеличение размеров сердца	Чрезмерное расширение легких, небольшие размеры сердца
Внешний вид	Синий отечник	Розовый пыхтельщик

Другие типы эмфиземы. Термин «эмфизема» широко применяют при различных состояниях.

Компенсаторная эмфизема. Этим термином иногда обозначают расширение альвеол без разрушения альвеолярных стенок. Расширение альвеол происходит в ответ на утрату части легкого. Это лучше всего иллюстрирует расширение сохранной паренхимы после удаления патологически измененной части легкого.

Обструктивная эмфизема. При этом состоянии легкое расширяется вследствие аккумулирования воздуха внутри ткани легкого, как в ловушке. Распространенная причина — субтотальная обструкция просвета бронхов опухолью или инородным телом. Другим примером обструктивной эмфиземы может служить *врожденная долевая эмфизема* у новорожденных в результате, вероятно, гипоплазии бронхиальных хрящей или в связи с другими врожденными аномалиями сердца и легких. Обструктивная эмфизема развивается по клапанному механизму: воздух, поступающий на вдохе, не может из-за обструкции выйти на выдохе, а при полной обструкции бронхов воздух может скапливаться за местом обструкции из-за вентиляции этого участка через коллатеральные пути. Такими коллатеральными путями являются *поры Кона* и дополнительные бронхиолоальвеолярные соединения (*каналы Ламберта*). Обструктивная эмфизема опасна для жизни, поскольку пораженная паренхима легких способна сдавливать оставшуюся нормальную легочную паренхиму.

Буллезная эмфизема. Этот термин используют для описания больших, субплеврально расположенных булл (пузырей, которые в растянутом состоянии имеют более 1 см в диаметре). Буллы могут возникать при любом типе эмфиземы (рис. 15.9) и представляют собой локальные очаги эмфиземы вблизи верхушек легких, а иногда в области старых посттуберкулезных рубцов. Разрыв буллы может привести к пневмотораксу.

Интерстициальная эмфизема. Попадание воздуха в соединительную ткань стромы легких, средостения

РИС. 15.9 Буллезная эмфизема с большими субплевральными буллами (*вверху слева*).

или подкожной клетчатки называют *интерстициальной эмфиземой*. В большинстве случаев в основе этого заболевания лежит разрыв альвеолярных стенок, что обеспечивает проникновение воздуха в строму легких. В редких случаях (при ранении грудной клетки или переломе ребер с повреждением паренхимы легких) воздух может всасываться в систему интерстициальной ткани. Альвеолярные разрывы, как правило, происходят при резком увеличении давления внутри альвеол, вызванном кашлем и обструкцией бронхиол. Группу риска составляют дети, страдающие коклюшем и бронхитом, пациенты с обструкцией дыхательных путей сгустками крови, опухолевой тканью или инородными телами и лица, находящиеся на искусственной вентиляции легких.

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Хронический бронхит определяется клинически как кашель с продукцией мокроты не менее 3 мес в году в течение 2 и более лет при отсутствии какой-либо другой установленной причины. Хронический бронхит распространен среди курящих лиц и жителей больших городов и является заболеванием не столь тривиальным, как считалось когда-то. При многолетнем течении хронический бронхит может: (1) прогрессировать в ХОБЛ; (2) приводить к легочной и сердечной недостаточности; (3) вызывать атипическую плоскоклеточную метаплазию и дисплазию эпителия дыхательных путей, обеспечивая благоприятную почву для трансформации в рак.

Патогенез. Первичным фактором развития хронического бронхита, вероятно, является длительное раздражение слизистой оболочки бронхов вдыхаемыми веществами, такими как *табачный дым* (90% больных курят), *пыль от зерна*, *хлопка* и *диоксида кремния*.

Ранним проявлением хронического бронхита является *гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее*, связанная с гипертрофией подслизистых желез [24]. Гиперсекрецию слизи стимулируют протеазы, секретируемые нейтрофилами, а также эластазы нейтрофилов, катепсин и матриксные металлопротеиназы. При персистенции хронического бронхита значительно увеличиваются бокаловидные клетки в мелких бронхах и бронхиолах, что приводит к чрезмерному накоплению слизи и способствует обструкции дыхательных путей. Считается, что гипертрофия подслизистых желез и увеличение количества бокаловидных клеток являются защитными реакциями организма на действие табачного дыма или других загрязняющих веществ.

Гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее является причиной гиперпродукции мокроты. Ранними важными признаками хронической обструкции являются *изменения в мелких бронхах и бронхиолах* (менее чем 2–3 мм в диаметре) [25, 26]. Эти изменения аналогичны таковым при эмфиземе и, видимо, являются общими для ХОБЛ.

Роль *инфекции* вторична, т.е. она не служит причиной хронического бронхита, но, скорее всего, имеет важное значение в его поддержании и может играть решающую роль в развитии обострений. Табачный дым предрасполагает к инфекции вследствие нескольких механизмов: влияет на функционирование мерцательного эпителия дыхательных путей, что может приводить к его прямому повреждению, и подавляет антибактериальную активность бронхиальных и альвеолярных лейкоцитов. Вирусные инфекции также могут вызывать обострение хронического бронхита.

Морфология. При макроскопическом исследовании легких обнаруживаются гиперемия и отек слизистых оболочек, часто сопровождаемые чрезмерными слизистыми или слизисто-гнойными выделениями. Иногда гнойные выделения в виде крупных сгустков обтурируют просветы бронхов и бронхиол. Характерные гистологические особенности — хроническое воспаление дыхательных путей (наблюдается преимущественно лимфоцитарная инфильтрация тканей) и увеличение секретирующих слизь желез трахеи и бронхов. Число бокаловидных клеток немного увеличивается, однако основное и значимое изменение — гиперплазия секретирующих слизь желез. Это увеличение оценивают по отношению толщины слизистой оболочки желез к толщине стенки между эпителием и хрящом бронха (*индекс Рида*). Индекс Рида (в норме 0,4) при хроническом бронхите увеличивается, как правило, пропорционально тяжести и длительности заболевания. Эпителий бронхов может подвергаться плоскоклеточной метаплазии и дисплазии. Наблюдается значительное сужение просветов бронхиол за счет слизистых пробок, воспаления и фиброза. В наиболее тяжелых случаях фиброз может вызвать облитерацию просвета бронхиол (*облитерирующий бронхиолит*).

Клинические признаки. Кардинальный симптом хронического бронхита — персистирующий кашель с выделением мокроты. В течение многих лет других нарушений дыхательной функции не происходит, но в конце концов развивается одышка при физическом напряжении. С течением времени и, как правило, на фоне продолжения курения могут появиться и другие

проявления ХОБЛ, в т.ч. гиперкапния, гипоксемия и легкий цианоз (образное название таких больных — *синие отечники*). Дифференциальную диагностику между обычным хроническим бронхитом и ХОБЛ, которая сопровождается эмфиземой, можно провести по классической схеме (*см.* табл. 15.4), хотя пациенты с ХОБЛ, как правило, одновременно имеют и хронический бронхит, и эмфизему. Существующий в течение многих лет хронический бронхит обычно приводит к развитию легочного сердца и сердечной недостаточности. Смерть может наступить от дальнейшего ухудшения дыхательной функции в связи с присоединением острых инфекций.

АСТМА

Астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, тяжести в груди и кашля, особенно по ночам и/или ранним утром. Симптомы, как правило, обусловлены распространенным, но выраженным в разной степени бронхоспазмом и ограничением воздушного потока. Симптомы частично обратимы (спонтанно или после лечения). Отличительными признаками этого заболевания являются повышенная чувствительность дыхательных путей к различным стимулам, приводящим к эпизодически повторяющемуся бронхоспазму, воспаление стенок бронхов, увеличение секреции слизи. Некоторые стимулы, вызывающие у больных астмой приступы, оказывают незначительное воздействие или вообще не влияют на пациентов без патологии дыхательных путей. В воспалительном ответе принимает участие множество клеток, в частности лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные клетки [27].

У лиц, длительно страдающих астмой, приступы одышки, кашля и свистящего дыхания, вызванные внезапным бронхоспазмом, могут иметь различную степень выраженности. Редко развивается состояние непрекращающегося бронхоспазма, называемое *астматическим статусом*, которое может стать фатальным. Между приступами симптомов может практически не быть. В течение последних 40 лет в западных странах зарегистрирован значительный рост заболеваемости астмой.

Астма может быть *атопической* (при наличии у пациентов повышенной чувствительности к аллергенам, часто с аллергическим ринитом, экземой) и *неатопической* (без доказанной повышенной чувствительности к аллергенам). При любом типе астмы эпизоды бронхоспазма могут быть вызваны различными триггерами, например респираторной инфекцией (особенно вирусной), раздражающими агентами окружающей среды (например, дымом, специфическими запахами), холодным воздухом, стрессом и физическими нагрузками. Исследования последних лет показали важность понимания различных вариантов воспаления дыхательных путей — *эозинофильного*, *нейтрофильного* и *смешанного*. Определяемые в соответствии с этими вариантами типы астмы могут отличаться этиологией, иммунопатологией и ответом на терапию [28]. Астму также классифицируют в соответствии с агентами или событиями, которые вызывают бронхоспазм. Так, выделяют *сезонную астму*, *лекарственную астму*, *профессиональную астму* и *астматический бронхит курильщика*.

Атопическая астма. Этот наиболее распространенный тип астмы является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции (*см.* главу 6). Заболевание обычно манифестирует в детстве после воздействия экзогенного аллергена, например домашней пыли, пыльцы растений, продуктов жизнедеятельности насекомых, перхоти животных или пищевых продуктов. Типично наличие астмы в семейном анамнезе и положительного кожного теста на раздражающий антиген (реакции гиперчувствительности немедленного типа) с покраснением кожи и образованием волдыря. Атопическую астму также диагностируют по наличию сенсибилизации к аллергену, установленной с помощью сывороточного радиоаллергосорбентного теста, которым идентифицируют присутствие в организме человека специфических IgE.

Неатопическая астма. У больных неатопической астмой нет повышенной чувствительности к аллергенам, и результаты кожных тестов, как правило, отрицательные. В семейном анамнезе астма присутствует редко. Как правило, триггерами неатопической астмы являются респираторные инфекции, вызванные вирусами (например, риновирусом, вирусом парагриппа) [29]. У этих пациентов в основе заболевания лежит повышенная реактивность бронхиального дерева. Считается, что вирус-индуцированное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей снижает порог чувствительности субэпителиальных вагусных рецепторов на раздражители. Вдыхаемые с воздухом поллютанты, например диоксид серы, озон и диоксид азота, в некоторых случаях могут внести свой вклад в хроническое воспаление дыхательных путей и повышение реактивности бронхов.

Лекарственная астма. Такую астму провоцируют некоторые фармакологические агенты. *Аспирин-чувствительная астма* — редкий тип, развивающийся у некоторых пациентов с рецидивирующим ринитом и назальными полипами. Эти индивиды чрезвычайно чувствительны к малым дозам ацетилсалициловой кислоты, а также другим нестероидным противовоспалительным средствам. У этих пациентов наблюдаются не только астматические приступы, но и крапивница. Вероятно, у этих пациентов ацетилсалициловая кислота вызывает астму путем ингибирования циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, не влияя на липоксигеназный путь, сдвигая реакцию в сторону усиления синтеза лейкотриенов, стимулирующих бронхоконстрикцию.

Профессиональная астма. Эту астму вызывают испарения (эпоксидные смолы, пластмассы), органическая и химическая пыль (дерево, хлопок, платина), газы (толуол) и другие химические вещества (формальдегид, производные пенициллина). Приступ астмы способно вызвать незначительное количество химического вещества, но, как правило, после многократного

его воздействия. Основные механизмы вариабельны, зависят от агента и включают реакцию гиперчувствительности I типа с выбросом агентов, вызывающих бронхоспазм, и реакцию гиперчувствительности неизвестного происхождения.

Патогенез. Основным этиологическим фактором атопической астмы является генетическая предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности I типа (*атопической реакции*) на воздействие факторов окружающей среды, которые, как правило, остаются неидентифицированными [30]. Установлено, что генетическая предрасположенность к атопической астме проявляется активной реакцией T_H2-клеток на антигены окружающей среды (аллергены), на которые организм большинства людей реагирует слабо или не реагирует совсем. В дыхательных путях развивается сенсибилизация к вдыхаемым аллергенам, стимулирующим индукцию T_H2-клеток (рис. 15.10).

T_H2-клетки секретируют цитокины, инициирующие воспаление, и стимулируют секрецию IgE и других антител В-клетками. Такими цитокинами являются: (1) IL-4, стимулирующий продукцию IgE; (2) IL-5, активирующий местные эозинофилы; (3) IL-13, усиливающий секрецию слизи бронхиальными железами, а также способствующий выработке IgE В-клетками. Как и при других аллергических реакциях (*см.* главу 6), IgE фиксируются на поверхности тучных клеток, находящихся в подслизистом слое, и при повторном воздействии аллергена вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением содержимого их гранул и секрецию цитокинов и других медиаторов.

Все эти агенты участвуют в развитии *ранней фазы аллергической реакции* (реакции гиперчувствительности немедленного типа) и *поздней фазы аллергической реакции*.

Ранняя фаза аллергической реакции характеризуется бронхоспазмом, повышенной продукцией слизи, расширением сосудов и повышением их проницаемости. Бронхоспазм инициируется прямой стимуляцией субэпителиальных рецепторов блуждающего нерва (*парасимпатической стимуляцией*) посредством механизма центральных и местных нейронных рефлексов (в т.ч. при посредничестве немиелинизированных чувствительных С-волокон).

Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется воспалением с лейкоцитарной инфильтрацией, состоящей из эозинофилов, нейтрофилов и большого количества Т-клеток. Накопление лейкоцитов в тканях стимулируется некоторыми цитокинами и хемокинами, выделяемыми тучными и эпителиальными клетками, а также Т-клетками (*см.* главу 2). Эпителиальные клетки, как известно, продуцируют большое количество цитокинов в ответ на инфекционные агенты, лекарственные препараты и газы, а также медиаторы воспаления [31]. Эта вторая волна медиаторов также стимулирует позднюю фазу аллергической реакции. Например, *эотаксин*, вырабатываемый эпителиальными клетками дыхательных путей, является мощным хемоаттрактантом и активатором эозинофилов [32]. В свою очередь, *главный основной белок эозинофилов* повреждает эпителий [31] и вызывает еще большую констрикцию бронхов [33]. В астматический ответ вовлечено множество медиаторов, важность каждого из них оценить сложно.

Медиаторы, предположительно участвующие в патогенезе острого приступа астмы, можно разделить на три группы в соответствии с клиническим эффектом при воздействии ингибиторами или антагонистами медиаторов:

- медиаторы, роль которых в бронхоспазме доказана эффективностью лекарственной терапии: (1) *лейкотриены* C_4, D_4 и E_4 (чрезвычайно мощные медиаторы, вызывающие длительный спазм бронхов, повышающие проницаемость сосудов и увеличивающие секрецию слизи); (2) *ацетилхолин* (секретируется внутрилегочными двигательными нервами, которые, непосредственно стимулируя мускариновые рецепторы, могут вызвать спазм гладких мышц дыхательных путей);
- медиаторы, присутствующие в легочной ткани и обладающие выраженными астмоподобными эффектами: (1) *гистамина* (мощного бронхоконстриктора); (2) *простагландина* D_2 (вызывает дилатацию сосудов и бронхов); (3) *фактора активации тромбоцитов* (вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение из их гранул гистамина и серотонина). Роль этих медиаторов в патогенезе острой аллергической астмы кажется относительно незначительной из-за отсутствия эффекта их потенциальных антагонистов или ингибиторов синтеза. Эти медиаторы могут участвовать в патогенезе хронической неаллергической астмы;
- медиаторы, для которых конкретные антагонисты или ингибиторы не найдены или еще не изучены: многочисленные *цитокины*, такие как *IL-1*, *TNF* и *IL-6* (некоторые из этих цитокинов содержатся в гранулах тучных клеток) [34], *хемокины* (например, эотаксин), *нейропептиды*, *оксид азота*, *брадикинин* и *эндотелины*.

Таким образом, развитию острой астматической реакции способствует большое количество медиаторов (разных у различных индивидов или при разных типах астмы). Понимание роли клеток и медиаторов воспаления в патогенезе астмы привело к использованию при ее лечении противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды.

Со временем повторные контакты с аллергеном и иммунные реакции приводят к структурным изменениям в бронхиальной стенке — происходит *ремоделирование дыхательных путей*. Эти изменения (более подробно *см.* далее) включают гипертрофию и гиперплазию бронхиальных гладкомышечных клеток, повреждение эпителия, усиление васкуляризации дыхательных путей, гипертрофию/гиперплазию бронхиальных слизистых желез и субэпителиальное отложение коллагена.

Сложные взаимодействия между иммунной системой, эпителием дыхательных путей и мезенхимальными тканями дыхательных путей еще недостаточно изучены. Инфекции дыхательных путей, вызванные такими типичными патогенами, как респираторный

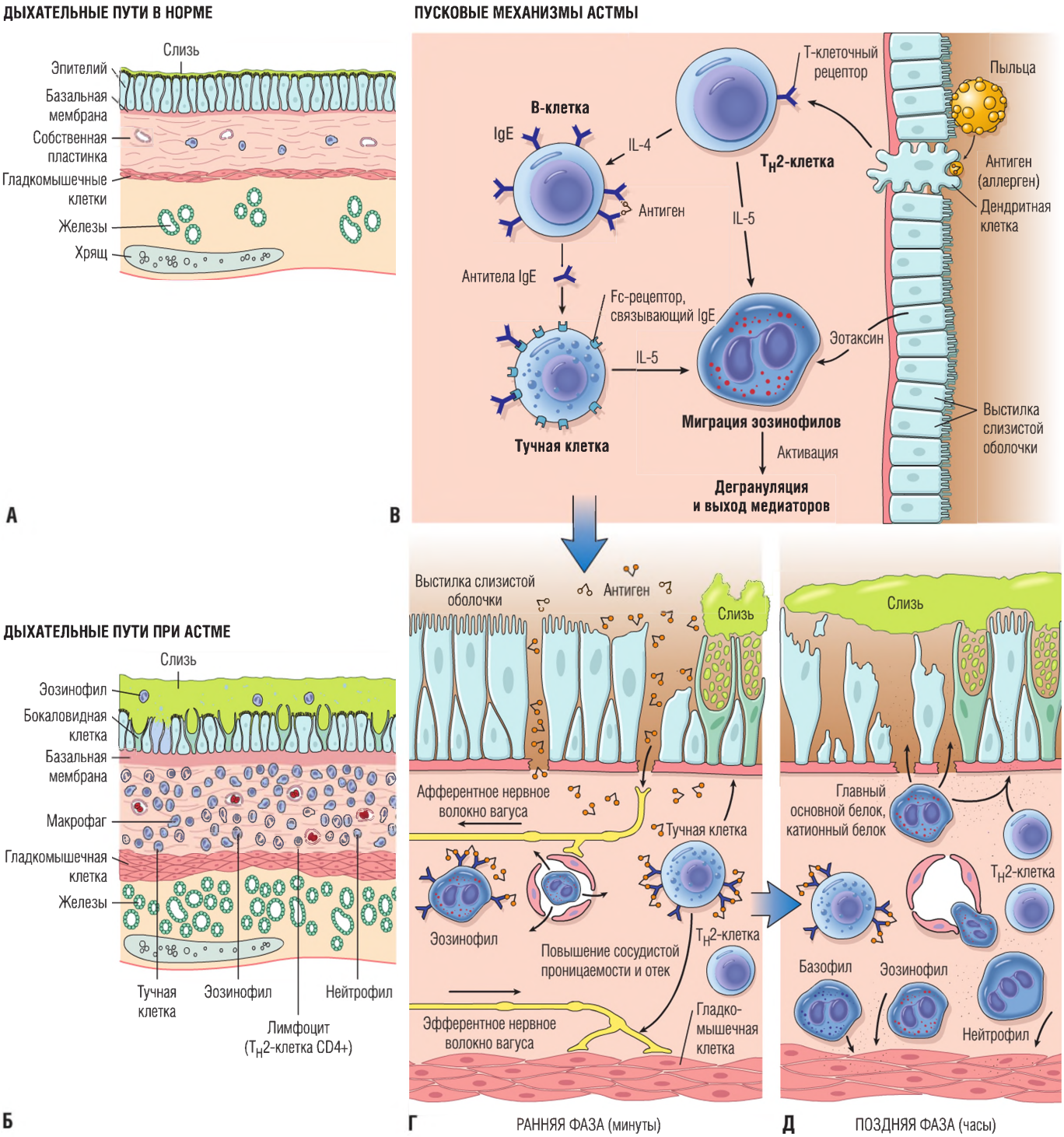


РИС. 15.10 Сравнение строения дыхательных путей в норме **(А)** и при астме **(Б)**. Обратите внимание на скопление слизи в просвете бронха в результате увеличения ее секреции бокаловидными клетками слизистой оболочки и гипертрофированными подслизистыми железами и выраженное хроническое воспаление с инфильтрацией эозинофилами, макрофагами и другими клетками. Эпителиальная базальная мембрана утолщена, гладкомышечные клетки гипертрофированы и гиперплазированы. **(В)** Ингаляционные аллергены (антиген) вызывают реакцию T_H2-клеток, способствуя продукции иммуноглобулина E (IgE), миграции эозинофилов в очаг воспаления и их сенсибилизации. **(Г)** При повторном воздействии антигена реакция гиперчувствительности немедленного типа вызвана IgE, связанными с IgE-рецепторами на тучных клетках. Эти клетки выделяют находящиеся в них медиаторы, которые, действуя напрямую либо с помощью нейронных рефлексов, индуцируют бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости, выработку слизи и экстравазацию других клеток. **(Д)** Миграция в очаг воспаления лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и моноцитов) свидетельствует о начале поздней фазы и выбросе новых медиаторов из лейкоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток. Выброс факторов, особенно из эозинофилов (например, главного основного белка, катионного белка), также приводит к повреждению эпителия. IL — интерлейкин.

синцитиальный вирус и вирус гриппа, могут усугубить изменения и серьезно ухудшить течение заболевания.

Инфекции часто являются причиной астмы, однако некоторые из них, как это ни парадоксально, дают защитный эффект. Эпидемиологические исследования впервые выявили, что *заболеваемость астмой была выше в популяциях, не подвергавшихся значительному воздействию микроорганизмов*, чем в тех, которые находятся в среде с обильным микробным окружением. Именно этим и объясняется все возрастающая частота аллергических реакций, в т.ч. астмы, в индустриально развитых странах [35]. Так появилась *гигиеническая гипотеза*, согласно которой устранение инфекции может способствовать аллергическим и другим иммунопатологическим реакциям организма человека, однако объяснить такую связь между инфекцией и астмой пока не смогли.

Генетика. Астма характеризуется сложными генетическими особенностями, которые касаются множества генов, обусловливающих предрасположенность к астме и отвечающих за взаимодействие с факторами окружающей среды, в результате которого развивается патологическая реакция. Как и при других сложных процессах (*см.* главу 5), у каждого индивида существует значительная вариабельность экспрессии этих генов, комбинаций полиморфизмов и их значимости. Среди более 100 генов, взаимосвязь которых с астмой была установлена, лишь некоторые из них широко представлены в популяции. Многие гены влияют на иммунный ответ или ремоделирование ткани, некоторые — на развитие астмы, а другие — на тяжесть течения астмы или реакцию организма пациента на лечение [36]:

- один из наиболее воспроизводимых локусов, связанных с восприимчивостью к астме, расположен на хромосоме 5q вблизи кластера генов, кодирующих цитокины IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, а также рецепторы IL-4. В этом месте также располагаются ген рецептора LPS (CD14) и ген, кодирующий β_2-адренергические рецепторы. Этот регион представляет большой интерес, поскольку в нем расположены гены, влияющие на механизм регулирования IgE, а также рост и дифференцировку тучных клеток и эозинофилов. Полиморфизм гена *IL13* имеет самую сильную и последовательную связь с астмой и другими аллергическими заболеваниями. Связь атопических реакций с полиморфизмом гена *CD14*, кодирующего рецептор эндотоксина моноцитов, нуждается в дополнительных комментариях, поскольку раскрывает суть взаимосвязи генотипа с факторами окружающей среды. В некоторых исследованиях генотип TT *CD14* ассоциировался со сниженным уровнем IgE и уменьшением риска астмы и других атопических реакций, но другие исследования показали повышенный риск этих реакций. Дальнейший анализ продемонстрировал, что генотип TT защищает от астмы или аллергической сенсибилизации при воздействии небольшого количества эндотоксина, но ассоциируется с повышенным риском развития астмы или аллергической сенсибилизации при воздействии большого количества эндотоксина. Такой эффект может быть обусловлен различным воздействием разных уровней эндотоксина на T_H1- и T_H2-клетки. У лиц с генотипом TT и высоким уровнем эндотоксина T_H2-клетки продуцируют большое количество IgE, соответственно предрасположенность к аллергической реакции у таких индивидов выше. Исследования показали, что связь между генотипом и фенотипом является контекстно зависимой, и помогли объяснить некоторые противоречивые результаты, полученные при изучении различных популяций [37, 38];
- предрасположенность к синтезу антител IgE к некоторым антигенам, например пыльце амброзии, может быть непосредственно связана с HLA класса II;
- ADAM-33 относится к подсемейству металлопротеиназ, связанных с MMP, например с коллагеназами (*см.* главу 3). Точная функция остается неясной, однако известно, что ADAM-33 экспрессируются легочными фибробластами и бронхиальными гладкомышечными клетками. Вероятно, полиморфизм ADAM-33 усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов бронхиальной стенки, способствуя повышенной реактивности бронхов и субэпителиальному фиброзу [39]. ADAM-33 также принимает участие в угнетении легочных функций;
- ген β_2-адренергических рецепторов располагается на хромосоме 5q. Полиморфизм этого гена в условиях *in vivo* связан с различными реакциями гиперчувствительности в дыхательных путях, а в условиях *in vitro* — с различными ответами на стимуляцию β-агонистами. Таким образом, знание генотипа позволяет спрогнозировать ответ организма больного на терапию [40];
- множество вариантов полиморфизма гена рецептора IL-4, кодирующего α-цепь рецептора IL-4, связаны с атопией, повышенным уровнем общего IgE в сыворотке и астмой;
- у человека в состав семейства хитиназ млекопитающих (хитиназа относится к ферментам, расщепляющим хитин — полисахарид, содержащийся во многих паразитах человека и клеточной стенке грибов) входят представители с ферментативной активностью и без таковой. У кислой хитиназы млекопитающих описано повышение активности при воспалительном ответе T_H2-клеток. Другой член семейства — YKL-40 — не обладает ферментативной активностью и связан с развитием астмы. Уровень YKL-40 в сыворотке коррелирует с тяжестью астмы [41].

Морфология. У больных, умерших в состоянии астматического статуса, обнаруживают расширенные в результате гиперинфляции легкие с небольшими участками ателектазов. Наиболее ярким макроскопическим признаком приступа астмы является окклюзия бронхов

и бронхиол крупными, вязкими слизистыми пробками. Гистологически пробки представляют собой слепки слущенного эпителия мелких бронхов и имеют спиралевидную форму (*спирали Куршмана*). Эти пробки также могут формироваться из слизи в протоках бронхиальных желез, а затем перемещаться в бронхиолы. В бронхиальном содержимом присутствуют многочисленные эозинофилы и кристаллы Шарко–Лейдена. Последние представляют собой кристаллы вытянутой формы из белка, связывающего липофосфолипазу эозинофилов, называемого галектином-10 [42]. Другие характерные гистологические изменения при астме, обозначаемые термином «ремоделирование дыхательных путей» (*см.* рис. 15.10Б):

- утолщение стенок бронхов;
- фиброз базальной мембраны под бронхиальным эпителием за счет отложения коллагена типов I и III под базальной мембраной, которая в норме состоит из коллагена типа IV и ламинина (рис. 15.11);
- усиление васкуляризации;
- увеличение размера бронхиальных подслизистых желез;
- слизистая метаплазия эпителия дыхательных путей;
- гипертрофия и/или гиперплазия гладких мышц бронхиальной стенки. Это привело к разработке нового метода терапии — бронхиальной термопластики, при которой на стенки центральных дыхательных путей воздействуют радиоволнами через зонд, размещенный в бронхоскопе, что уменьшает гиперчувствительность дыхательных путей по крайней мере на 1 год [43].

Препятствие прохождению воздуха при астме связано прежде всего с бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки и обтурацией слизью, однако и ремоделирование дыхательных путей может вносить свой вклад в обструкцию. Ремоделирование дыхательных путей, как полагают, способствует необратимой хронической обструкции дыхательных путей.

Клинические признаки. Классический острый приступ астмы длится несколько часов. У некоторых пациентов такие симптомы, как чувство стеснения в груди, одышка, свистящее дыхание и кашель с мокротой или без нее, присутствуют постоянно. При наиболее тяжелой форме проявления астмы — *астматическом статусе* — острый приступ длится несколько дней и даже недель. В этих условиях обструкция может быть столь выражена, что способна вызвать тяжелые застойные явления и даже смерть.

Клинический диагноз ставят на основании прогрессирования обструкции (от исходного уровня), затрудненности выдоха (удлинение времени выдоха, хрипы), эозинофилии, а также появления в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана и кристаллов Шарко–Лейдена (особенно у пациентов с атопической астмой).

Обычно астма протекает с приступами и ремиссиями, т.е. временны́ми промежутками без респираторных симптомов, и больше изматывает больного, чем несет опасность летального исхода. При терапии, уменьшающей количество и тяжесть приступов, большинство людей с астмой могут вести активную жизнь. До 50% приступов астмы у детей смягчаются в подростковом возрасте, но довольно часто возвращаются в зрелом возрасте. В отсутствие терапии происходит постепенное снижение функции легких.

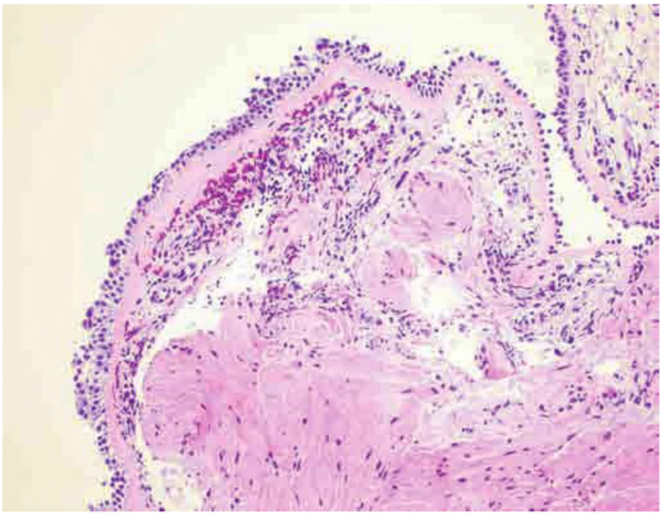


РИС. 15.11 Фиброз базальной мембраны, эозинофилы в составе воспалительного инфильтрата и гиперплазия гладкомышечных клеток при астме (бронхобиопсия).

БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Бронхоэктатическая болезнь — это заболевание, характеризующееся необратимым расширением бронхов и бронхиол (*бронхоэктазы*) вследствие разрушения их гладкомышечной ткани и эластического каркаса на фоне хронической некротизирующей инфекции. Бронхоэктазами считают только постоянно существующие расширения бронхов. Обратимые бронхоэктазы часто возникают при вирусных и бактериальных пневмониях. В настоящее время в связи с улучшением скрининга легочных инфекций бронхоэктазы являются редкой патологией. Бронхоэктатическая болезнь развивается в различных условиях [44, 45]:

- *врожденные нарушения и наследственные заболевания*, в т.ч. кистозный фиброз, внутридолевая секвестрация легких, иммунодефицитные состояния [46], первичная цилиарная дискинезия (синдром неподвижных ресничек) и синдром Картагенера;
- *постинфекционные осложнения*, в т.ч. при некротизирующей пневмонии, вызванной бактериями (*M. tuberculosis, S. aureus, H. influenzae, Pseudomonas* spp.), вирусами (аденовирусом, вирусом гриппа, ВИЧ) и грибами (*Aspergillus* spp.);
- *бронхиальная обструкция* опухолевой тканью, инородными телами, а иногда и слизистыми пробками, при которых бронхоэктазы локализуются в сегменте легких дистальнее места обструкции;
- другие заболевания, в т.ч. ревматоидный артрит, СКВ, воспалительные заболевания кишечника и состояния после трансплантации (болезнь «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга).

Этиология и патогенез. *Обструкция* и *инфекции* являются основными условиями, способствующими образованию бронхоэктазов. Вполне вероятно, что для развития развернутой картины поражения необходимы оба фактора, хотя каждый из них может стать ведущим. В исходе бронхиальной обструкции нарушается нормальный механизм клиренса, что приводит к скоплению секрета и воспалению дыхательных путей дистальнее обструкции. И наоборот, тяжелые инфекции бронхов приводят к воспалению, часто с некрозом, фиброзом и в конечном счете с расширением дыхательных путей.

Эти механизмы (обструкция и инфекция) наиболее очевидны при тяжелой форме бронхоэктатической болезни, связанной с кистозным фиброзом (*см.* главу 10). При кистозном фиброзе первичным фактором является нарушение транспорта ионов, приводящее к нарушению мукоцилиарного клиренса и накоплению обильных вязких выделений, вызывающих обструкцию дыхательных путей. В результате происходит повышение восприимчивости к бактериальным инфекциям, которые в дальнейшем дополнительно повреждают дыхательные пути. При повторных инфекциях повреждение бронхиальных стенок усугубляется с разрушением поддерживающей гладкомышечной ткани и эластического каркаса, фиброзированием и дальнейшей дилатацией бронхов. Мелкие бронхиолы в большей степени страдают в результате процессов фиброзирования экссудата в их просветах и их стенок (*облитерирующий бронхиолит*) [47].

При *первичной цилиарной дискинезии* (аутосомно-рецессивное заболевание с переменной пенетрантностью и частотой 1 случай на 15–40 тыс. рождений) нарушается функция ресничек эпителиальных клеток, что способствует задержке секрета в бронхах и развитию рецидивирующих инфекций, которые, в свою очередь, приводят к формированию бронхоэктазов. Заболевание наблюдается у пациентов с отсутствием или укорочением плечей молекулы динеина, отвечающего за согласованное биение ресничек. У ≈ 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией есть *синдром Картагенера* (бронхоэктазы, синусит и инверсия внутренних органов или аномалии расположения непарных органов) [48]. Нарушение функции ресничек влияет на созревание клеток в эмбриогенезе, в результате происходит инверсия внутренних органов. Мужчины с данным заболеванием, как правило, бесплодны в результате обездвиженности сперматозоидов.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез — заболевание, развивающееся в результате реакции гиперчувствительности на гриб *A. fumigatus*. Это заболевание также является значимым осложнением бронхиальной астмы и кистозного фиброза [49]. Для заболевания характерны наличие в сыворотке высокого уровня IgE (антител к *Aspergillus* spp.), интенсивное эозинофильное воспаление дыхательных путей и образование слизистых пробок, играющих главную патогенетическую роль. Существует доказательство того, что патогенетическое значение также могут иметь нейтрофильное воспаление и относительный дефицит противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [50]. Клиническое течение сопровождается периодами обострения и ремиссии, которые могут привести к развитию проксимальных бронхоэктазов и фиброзной болезни легких.

Морфология. Бронхоэктазы, как правило, возникают в нижних долях обоих легких, преимущественно по вертикальному пассажу вдыхаемого воздуха, и наиболее выражены в более дистальных бронхах и бронхиолах. При опухолях или попадании инородных тел бронхоэктазы могут локализоваться в одном сегменте легкого. Дыхательные пути расширены, их диаметр иногда в 4 раза больше по сравнению с нормальными размерами. Характерно, что бронхи и бронхиолы расширены в такой степени, что становятся видимыми невооруженным глазом в субплевральных отделах. В отличие от этого в нормальных легких бронхи не визуализируются на расстоянии ближе 2–3 см от плевральных поверхностей. На поверхности среза легких определяются бронхоэктазы, которые выглядят как кисты со слизисто-гнойным содержимым (рис. 15.12).

Гистологические изменения варьируют в зависимости от активности и выраженности заболевания. В классических случаях в просветах бронхоэктазов выявляются скопления воспалительного экссудата, содержащего десквамированный эпителий, воспалительная

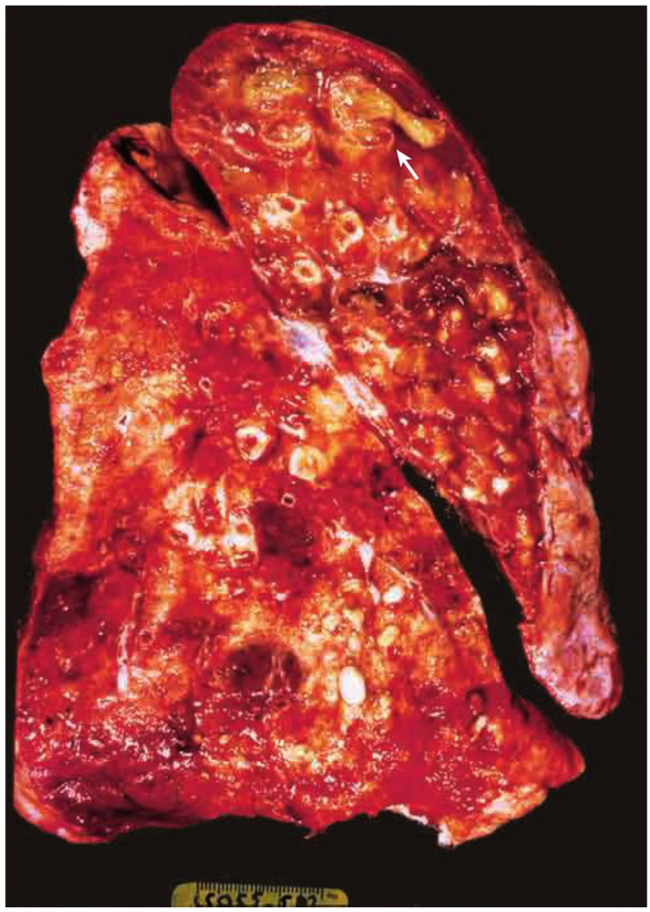


РИС. 15.12 Бронхоэктазы у пациента с кистозным фиброзом. На поверхности разреза легких видны расширенные периферические бронхи, заполненные слизисто-гнойным экссудатом.

инфильтрация стенок бронхов и бронхиол и изъязвления слизистой. В слизистой оболочке можно увидеть псевдостратификацию и плоскоклеточную метаплазию бронхиального эпителия. В некоторых случаях глубокий некроз стенки бронха или бронхиолы приводит к абсцессу легкого. Фиброзирование стенок бронхов, бронхиол и перибронхиолярной паренхимы в хронических случаях может вызвать частичную или полную облитерацию просветов бронхиол.

Обычно из бронхоэктазов высеивается смешанная флора, содержащая стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечные микроорганизмы, анаэробные и микроаэрофильные бактерии (особенно у детей), а также *H. influenzae* и *P. aeruginosa* [51]. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе гифы гриба можно увидеть с помощью специальных красителей в слизисто-воспалительном содержимом дилатированных сегментарных бронхов. На поздних стадиях болезни гриб может проникать в стенки бронха.

Клинические признаки. Бронхоэктатическая болезнь сопровождается тяжелым кашлем с отхаркиванием зловонной, иногда кровавой мокроты, в тяжелых случаях — с одышкой и ортопноэ. Иногда развивается опасное для жизни кровохарканье. Эти симптомы часто имеют эпизодический характер и инициируются инфекцией верхних дыхательных путей или контактом с новым патогенным агентом. Приступы кашля возникают особенно часто по утрам, когда из-за изменения положения тела накопившийся гной перемещается из мелких бронхов в более крупные и трахею. Обструктивная дыхательная недостаточность может привести к заметной одышке и цианозу. Легочное сердце, абсцессы головного мозга, амилоидоз — редкие осложнения бронхоэктатической болезни. Средняя продолжительность жизни больных увеличилась почти в 2 раза благодаря усовершенствованию методов лечения, в т.ч. антибиотикотерапии и физиотерапии.

Рестриктивные болезни легких

Рестриктивные болезни легких — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления и фиброзирования интерстиция легких, преимущественно в периферических отделах, включая интерстиций альвеолярных стенок. Многие заболевания из этой группы имеют неустановленные этиологию и патогенез. В некоторых случаях присутствует внутриальвеолярный компонент в сочетании с интерстициальным компонентом. Часто разные заболевания этой группы имеют сходные гистологические проявления. Врачи-пульмонологи диагностируют эти заболевания у ≈ 15% пациентов с неинфекционной легочной патологией.

В целом клинические проявления и изменения функции легких при рестриктивных болезнях легких схожи с таковыми при обструктивных болезнях легких. У пациентов отмечаются одышка, тахипноэ, хрипы в конце выдоха и цианоз, который не сопровождается симптомами обструкции дыхательных путей. Классические физиологические проявления: снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода, уменьшение жизненной емкости легких и объема легких. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются двухсторонние инфильтративные поражения в форме мелких узелков, прерывистых линий или теней по типу матового стекла, поэтому процесс и назван *инфильтративным*. В исходе заболеваний возникает вторичная ЛГ и правожелудочковая недостаточность. Диагностировать заболевания легче на ранней стадии, запущенные случаи дифференцировать трудно, т.к. терминальная стадия болезни (так называемое *сотовое легкое*) характеризуется фиброзом и грубой перестройкой легочной ткани. Рестриктивные болезни легких классифицируют по клиническим признакам и результатам гистологического исследования (табл. 15.5).

ФИБРОЗИРУЮЩИЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Идиопатический фиброз легких

Термин «идиопатический фиброз легких» (ИФЛ) (*обычная интерстициальная пневмония*) относится к клиническому синдрому с характерными радиологическими, патологическими и клиническими признаками. В Европе используют термин «криптогенный фиброзирующий альвеолит». Гистологические проявления фиброза патогномоничны для ИФЛ, но могут наблюдаться и при других заболеваниях, например заболеваниях соединительной ткани, хронической пневмонии гиперчувствительности и асбестозе. В International Multidisciplinary Consensus Classification перечислены наименования всех идиопатических интерстициальных пневмоний [52, 53].

Патогенез. В настоящее время причины ИФЛ неизвестны, а понимание патогенеза за последние несколь-

ТАБЛИЦА 15.5 Основные группы рестриктивных болезней легких

Фиброзирующие
Идиопатический фиброз легких
Неспецифическая интерстициальная пневмония
Криптогенная организующаяся пневмония
При заболеваниях соединительной ткани
Пневмокониозы
Реакция на лекарства
Лучевой пневмонит
Гранулематозные
Саркоидоз
Пневмонит гиперчувствительности
Эозинофильные
Связанные с курением
Десквамативная интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких
Другие
Легочный альвеолярный протеиноз

ко лет значительно изменилось [54]. Ранее считали, что ИФЛ инициирует неизвестный агент, в результате развивается хроническое воспаление и формируется фиброз. Данная гипотеза не нашла подтверждения, т.к. противовоспалительная терапия не влияла на течение заболевания. Современная концепция связывает причину ИФЛ с циклически повторяющимися эпизодами активации/повреждения эпителия, при которых возникает воспаление и индуцируется ответ T_H2-клеток. Воспаление характеризуется наличием эозинофилов, тучных клеток и продукцией IL-4 и IL-13 в очагах поражения, но суть этого воспалительного ответа неизвестна. Патологическая репарация эпителиальных клеток в очагах поражения приводит к избыточной фибробластической/миофибробластической пролиферации и образованию фибробластических участков, характерных для ИФЛ (рис. 15.13). Сигнальные пути, которые управляют патологической репарацией эпителия, до конца не известны, но все указывает на TGF-β1 как на основной регулятор процесса. TGF-β1 является фиброгенным фактором и высвобождается при повреждении пневмоцитов I типа (*см.* рис. 15.13). Это способствует трансформации фибробластов в миофибробласты и отложению коллагена и других молекул ВКМ [55].

Концепция патологической репарации при ИФЛ подтверждается тем фактом, что некоторые пациенты с семейной формой фиброза легких имеют мутации, приводящие к укорочению теломер. Напомним, что теломеры контролируют регенерацию клеток и тканей (*см.* главы 1, 7). При укорочении теломер эпителиальные клетки быстро стареют и подвергаются апоптозу [56, 57]. Интересно, что TGF-β1 отрицательно влияет на регулирование активности теломеразы, таким образом способствуя апоптозу и гибели эпителиальных клеток [58].

РИС. 15.13 Схема патогенеза идиопатического фиброза легких (современная концепция). TGF — трансформирующий фактор роста.

Другой молекулой, которую регулирует TGF-β1, является кавеолин-1 — основной структурный белок кавеол. Кавеолы представляют собой колбовидные инвагинации цитоплазматической мембраны, присутствующие во многих клетках, находящихся в состоянии терминальной дифференцировки. Кавеолин-1 действует как эндогенный ингибитор фиброза легких, ограничивая продукцию ВКМ, индуцированную TGF-β1, и восстанавливая нормальную репарацию альвеолярного эпителия. Это было установлено в экспериментах на мышах, у которых избыточная экспрессия кавеолина-1 подавляла процесс фиброза [59]. Однако содержание кавеолина-1 в эпителиальных клетках и фибробластах пациентов с ИФЛ снижено, что может быть результатом действия TGF-β1. Как оказалось, TGF-β1 действует специфически на нескольких путях, которые регулируют фиброз легких. Терапия, направленная на нейтрализацию TGF-β1, повышение активности теломеразы, задержку укорочения теломер или увеличение экспрессии кавеолина-1, может стать новым методом лечения ИФЛ в будущем [60].

Морфология. Макроскопически плевральные поверхности легких в результате формирования фиброзной ткани в междольковых перегородках напоминают мощеную дорогу. На поверхности разреза ткани легкого определяется фиброз (ткань плотной эластичной консистенции с участками белого цвета), наиболее выраженный в нижних долях и субплеврально по междолевой плевре (рис. 15.14). Микроскопически отличительной чертой ИФЛ является наличие участков интерстициального фиброза различной выраженности и давности. Самые ранние поражения отличаются избыточной пролиферацией фибробластов (*фибробластические очаги*). Со временем эти участки становятся более коллагенизированными и менее клеточными. Довольно типично сосуществование ранних и поздних поражений (рис. 15.15). Плотный фиброз разрушает структуру альвеол, и формируются кистозные полости, выстланные гиперплазированными пневмоцитами II типа или эпителием бронхиол (*сотовое легкое*). При качественно проведенной биопсии эти гистологические

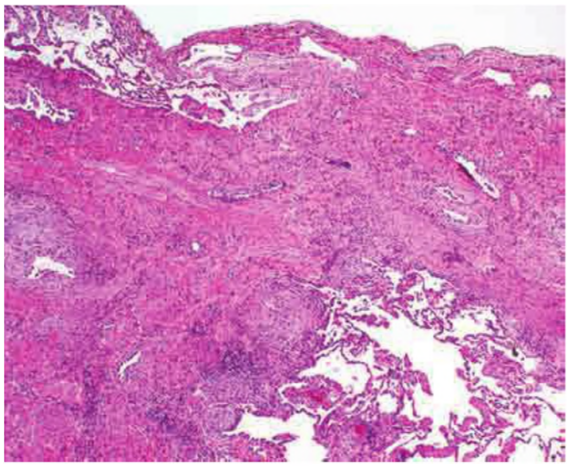


РИС. 15.14 Обычная интерстициальная пневмония. Фиброз более выражен субплеврально [предоставлено Dr. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

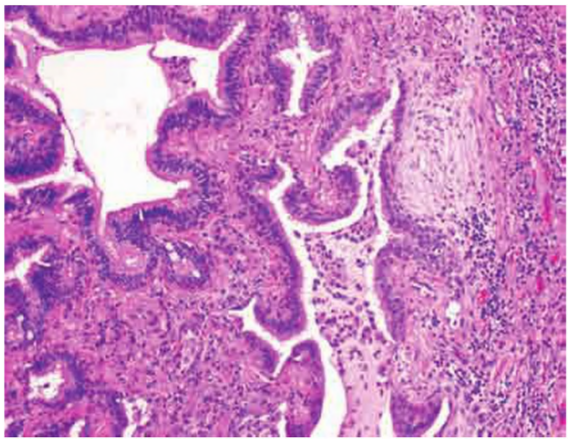


РИС. 15.15 Обычная интерстициальная пневмония. Фибробластический очаг с волокнами, идущими параллельно к поверхности, внеклеточный матрикс голубоватого цвета и миксоматозного вида, участок сотового легкого (*слева*).

изменения (например, очаги плотного, богатого коллагеном фиброза при относительно нормальных легких и фибробластические очаги) можно определить даже на поздних стадиях ИФЛ. Помимо фиброзирования легочной ткани обнаруживается воспалительная реакция легкой или умеренной степени с формированием воспалительных инфильтратов, состоящих в основном из лимфоцитов и небольшого количества нейтрофилов, эозинофилов, плазматических и тучных клеток. Кроме того, могут присутствовать очаги плоскоклеточной метаплазии, гладкомышечной гиперплазии, а также изменения сосудов легкого в связи с вторичной ЛГ (фиброз интимы и утолщение медии). При обострении наблюдается диффузное альвеолярное повреждение, которое сопровождает ИФЛ [61].

Клинические признаки. Первые признаки ИФЛ — постепенно усиливающаяся при физической нагрузке одышка и сухой кашель. Пациенты обращаются к врачу в возрасте 40–70 лет. На поздних стадиях заболевания отмечаются гипоксемия, цианоз и симптом «барабанных палочек». Течение заболевания у каждого конкретного пациента непредсказуемо. У большинства пациентов, несмотря на лечение (стероиды, циклофосфамид или азатиоприн), функциональные показатели легких постепенно ухудшаются. В некоторых случаях острое течение заболевания характеризуется быстрым прогрессированием симптомов. Средняя продолжительность жизни больных ИФЛ составляет 3 года или меньше. В настоящее время единственный эффективный метод лечения ИФЛ — трансплантация легких [62].

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Концепция неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП) появилась, когда стало ясно, что есть пациенты с диффузной интерстициальной болезнью легких неизвестной этиологии. НИП имеет разнообразные рентгенологические и гистологические признаки. Прогноз при НИП более благоприятный, чем при ИФЛ [63].

Морфология. В соответствии с гистологическими изменениями НИП подразделяют на клеточный и фиброзный варианты. *Клеточный вариант* характеризуется прежде всего наличием хронического интерстициального воспаления различной (от легкой до умеренной) степени и лимфоцитарной инфильтрацией с примесью плазматических клеток, которая носит диффузный или очаговый характер. *Фиброзный вариант* отличается однообразными диффузными или очаговыми изменениями интерстиция без признаков фиброза различной степени, характерного для ИФЛ. Фибробластические очаги и картина сотового легкого отсутствуют. У некоторых пациентов в разных участках легких обнаруживают и НИП, и ИФЛ. В этих случаях прогноз такой же, как при ИФЛ [64].

Клинические признаки. Основные жалобы больных — одышка и кашель в течение нескольких месяцев. Возраст пациентов, как правило, 46–55 лет. Лица с клеточным вариантом НИП несколько моложе, чем те, у которых диагностируют фиброзный вариант НИП или ИФЛ. Прогноз при клеточном варианте НИП благоприятнее, чем при фиброзном варианте НИП в сочетании с ИФЛ [65].

Криптогенная организующаяся пневмония

В настоящее время термин «криптогенная организующаяся пневмония» (*облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией*) предпочтительнее, т.к. точнее отражает характерные черты данного клинико-патологического синдрома неясной этиологии и позволяет избежать путаницы с таким заболеванием дыхательных путей, как облитерирующий бронхиолит.

Основные жалобы пациентов — кашель и одышка, рентгенологически выявляют очаги уплотнения легочной ткани, которые располагаются субплеврально или перибронхиально.

Криптогенная организующаяся пневмония гистологически характеризуется наличием полиповидных разрастаний соединительной ткани (*телец Массона*) в альвеолярных ходах, альвеолах (рис. 15.16) и часто в бронхиолах. Соединительная ткань в тельцах Массона имеет одинаковую степень зрелости, и базовая структура легких остается нормальной. В легких нет интерстициального фиброза и картины сотового легкого. Некоторые пациенты выздоравливают спонтанно, но большинство нуждается в лечении кортикостероидами *per os* в течение 6 мес или дольше, до полного выздоровления.

Организующуюся пневмонию с внутриальвеолярным фиброзом (один из вариантов криптогенной организующейся пневмонии) также часто рассматривают как реакцию на инфекцию или на воспалительный процесс в легких [66], например на вирусную и бактериальную пневмонии, вдыхание токсинов, наркотических средств, заболевания соединительной ткани и болезнь «трансплантат против хозяина» у пациентов после пересадки костного мозга. Прогноз для этих больных такой же, как для пациентов с криптогенной организующейся пневмонией.

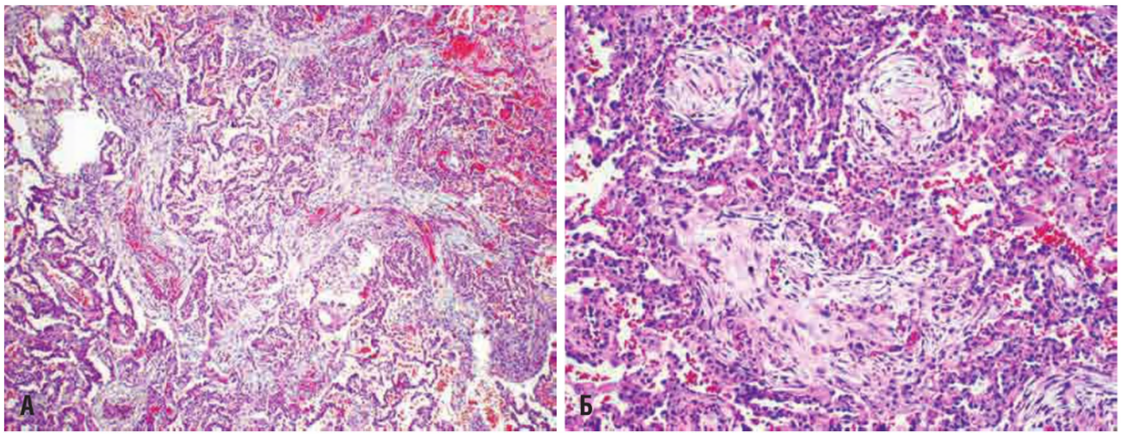


РИС. 15.16 Криптогенная организующаяся пневмония: малое увеличение **(А)** и большое увеличение **(Б)**. Полости некоторых альвеол заполнены полиповидными разрастаниями соединительной ткани (тельцами Массона), в то время как альвеолярные стенки остаются относительно нормальными.

Патология легких при заболеваниях соединительной ткани

Многие заболевания соединительной ткани, в частности СКВ, ревматоидный артрит, прогрессирующий системный склероз, дерматомиозит-полимиозит, а также смешанные заболевания соединительной ткани на разных стадиях своего течения могут сопровождаться болезнями легких различной степени выраженности: НИП, обычной интерстициальной пневмонией (аналогичной той, которая наблюдается при ИФЛ), сосудистым склерозом, криптогенной организующейся пневмонией, бронхиолитом.

Заболевания соединительной ткани, сопровождающиеся патологией легких:

- *ревматоидный артрит*. У 30–40% пациентов наблюдается поражение легких: (1) хронический плеврит с выпотом или без него; (2) диффузный интерстициальный пневмонит и фиброз; (3) внутрилегочные ревматоидные узелки; (4) легочная гипертензия;
- *системный склероз* (*склеродермия*). Ему сопутствует диффузный интерстициальный фиброз (признаки НИП встречаются чаще, чем ИФЛ);
- *системная красная волчанка*. Ей сопутствуют пятнистый интерстициальный фиброз, переходные паренхиматозные инфильтраты, а иногда тяжелый волчаночный пневмонит.

Присоединение патологии легких к этим заболеваниям обычно утяжеляет их прогноз, хотя в целом прогноз лучше, чем у идиопатического ИФЛ [67].

Пневмокониозы

Термин «пневмокониоз» сначала использовали при описании неопухолевой реакции легких на вдыхание минеральных частиц пыли на рабочем месте. Теперь этим термином обозначают заболевания, вызываемые как органическими, так и неорганическими частицами и химическими агентами в испарениях и парах. Упрощенная классификация заболеваний легких, вызванных вдыханием различных поллютантов, представлена в табл. 15.6. Соблюдение правил техники безопасности на рабочем месте позволило заметно снизить частоту заболеваний, связанных со вдыханием пыли.

Пневмокониозы наблюдаются не только у рабочих в результате экспозиции конкретного вещества в воздухе, но и у населения, проживающего в местности с загрязненным воздухом, особенно в городе. Исследования выявили повышенную заболеваемость (например, астмой) и смертность лиц, подвергающихся воздействию высокого уровня токсичных веществ в окружающей среде [68, 69]. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости активизировать усилия по уменьшению загрязнения воздуха в городах.

Патогенез. Развитие пневмокониоза зависит от (1) количества накопившейся пыли в легких и дыхательных путях; (2) размера, формы и, следовательно, распространения частиц внутри легкого; (3) растворимости частиц и их физико-химических свойств; (4) дополнительных эффектов других раздражителей (например, курения табака).

Количество пыли, задерживаемое в легких, определяется концентрацией пыли в атмосферном воздухе, длительностью воздействия, а также эффективностью механизмов очистки бронхолегочной системы. Любое воздействие (например, курение), которое влияет на целостность мукоцилиарного аппарата, значительно предрасполагает к накоплению пыли в легких. Самые опасные частицы — имеющие диаметр 1–5 мкм, т.к. они могут проникать до терминальных бронхиол и альвеол и откладываться в их стенках. В нормальных условиях существует небольшое количество внутриальвеолярных макрофагов, которые захватывают частицы пыли и доставляют их в лимфатические узлы. На место ушедших макрофагов приходят новые. Защита обеспечивается путем фагоцитоза частиц пыли, однако фагоцитарная активность макрофагов подавляется при большой пылевой нагрузке и химических взаимодействиях частиц пыли с клетками.

Растворимость и цитотоксичность частиц пыли в значительной степени зависят от их размера и могут влиять на характер реакции легких. Чем меньше ча-

ТАБЛИЦА 15.6 Заболевания легких, вызванные вдыханием различных поллютантов

Агент	Заболевание	Экспозиция
Минеральные пыли		
Угольная пыль	Антракоз Угольные узелки Прогрессирующий массивный фиброз Синдром Каплана	Добыча угля (в частности, каменного угля)
Кремний	Силикоз Синдром Каплана	Литейное дело, пескоструйная обработка, добыча горных пород, резка камня и другие
Асбест	Асбестоз Бляшки Синдром Каплана Мезотелиома Карцинома легкого, гортани, желудка, толстой кишки	Добыча, фрезерование, изготовление, установка и удаление изоляции
Бериллий	Острый бериллиоз Бериллиевый гранулематоз Карцинома легкого (?)	Добыча, производство
Оксид железа	Сидероз	Сварка
Сульфат бария	Баритоз	Добыча
Оксид олова	Станиоз	Добыча
Органические пыли, индуцирующие пневмонит гиперчувствительности		
Заплесневелое сено	Легкое фермера	Сельское хозяйство
Жом сахарного тростника	Багассоз	Производство стеновых плит, бумаги
Птичий помет	Легкое птицевода	Разведение птиц
Органические пыли, вызывающие астму		
Хлопок, лен, конопля	Биссиноз	Производство текстиля
Пыль красного кедра	Астма	Лесозаготовка, столярное производство
Химические испарения и пары		
Закись азота, диоксид серы, аммиак, бензол, инсектициды	Бронхит, астма Отек легких Острый респираторный дистресс-синдром Повреждения слизистой оболочки Молниеносное отравление	Профессиональные и случайные контакты

стицы пыли и чем больше их растворимость, тем выше вероятность, что они быстрее появятся в жидких средах легочной ткани и достигнут токсичных концентраций. Мелкие частицы, как правило, вызывают острое повреждение легких. Более крупные частицы плохо поддаются растворению и могут персистировать в легочной паренхиме в течение многих лет. Они, как правило, вызывают фиброзные коллагеновые пневмокониозы, например силикоз. Некоторые частицы пыли могут захватываться эпителиальными клетками или проходить через эпителиальный барьер и непосредственно взаимодействовать с фибробластами и интерстициальными макрофагами. Другие частицы пыли могут достигать лимфатических узлов по лимфатическим сосудам или в составе мигрирующих макрофагов (возможно сочетание обоих механизмов) и тем самым инициировать иммунный ответ как к компонентам частицы пыли, так и к собственным белкам организма-хозяина, модифицированным в результате взаимодействия с частицами пыли. Иммунный ответ усиливает интенсивность и продолжительность местной реакции. Курение ухудшает эффекты всех ингаляционных минеральных веществ, особенно асбеста. Эффекты вдыхаемых частиц пыли не ограничиваются только повреждением легких, растворенные вещества из вдыхаемых частиц пыли могут попасть в кровь, тогда воспаление ткани легких будет сопровождаться системным ответом [70].

Интересно, что только небольшое количество людей, подвергшихся воздействию пыли, имеет профессиональные заболевания дыхательных путей. Это указывает на генетическую предрасположенность к развитию пневмокониоза [71]. В одном исследовании выявлено, что генетический полиморфизм белков сыворотки и эритроцитов коррелирует с чувствительностью к развитию силикоза, хронического бронхита и профессиональной астмы [72]. Многие заболевания, перечисленные в табл. 15.6, являются редкими патологиями. Далее опишем только те, которые приводят к фиброзу легочной ткани.

Пневмокониоз работников угольной промышленности

Меры по снижению пыли в угольных шахтах резко сократили заболеваемость пневмокониозом среди работников угольной промышленности по всему миру.

Спектр изменений легких у работников угольных шахт включает: (1) бессимптомно протекающий антракоз; (2) пневмокониоз работников угольной промышленности (ПРУП) с небольшой легочной дисфункцией или без нее (простой ПРУП); (3) прогрессирующий массивный фиброз (осложненный ПРУП), при котором нарушена функция легких [73].

Патогенез и причина формирования очагов поражения при простом и осложненном ПРУП, а также механизмы его развития в прогрессирующий массивный фиброз остаются непонятыми. Примесь диоксида кремния в угольной пыли может способствовать прогрессированию заболевания. В большинстве случаев основной причиной заболевания является сама угольная пыль. В исследованиях установлено, что концентрация угольной пыли при осложненных поражениях гораздо выше, чем при простых ПРУП.

Морфология. *Антракоз* — это ПРУП, который диагностируют у шахтеров, городских жителей и курящих лиц. Альвеолярные макрофаги захватывают вдыхаемую угольную пыль и накапливаются в соединительной ткани вдоль лимфатических сосудов, в т.ч. плевральных, или в лимфоидных фолликулах вдоль бронхов и в лимфоузлах ворот легких.

Простой ПРУП характеризуется образованием *угольных пятен* (1–2 мм) и более крупных *угольных узелков*. Угольные пятна состоят из скоплений макрофагов, нагруженных частицами угольной пыли. Угольные узелки помимо макрофагов с угольной пылью содержат также сеть коллагеновых волокон. Угольные пятна и узелки поражают всю поверхность легких, но в большей степени локализуются в верхних долях и верхних участках нижних долей. В основном угольные пятна и узелки расположены рядом с респираторными бронхиолами, в местах первоначального накопления пыли. В связи с этим происходит дилатация соседних альвеол. Такие изменения иногда напоминают *центролобулярную эмфизему* и могут быть ошибочно диагностированы как это заболевание.

Прогрессирующий массивный фиброз развивается на фоне простого ПРУП, как правило, в течение многих лет. Прогрессирующий массивный фиброз характеризуется наличием в легочной паренхиме черных, обычно множественных рубцов длиной ≈ 2 см (иногда размер рубцов достигает 10 см) (рис. 15.17). Микроскопически поражения состоят из плотных скоплений коллагена и пигмента. Центр поражения часто подвергается некрозу, скорее всего из-за локальной ишемии.

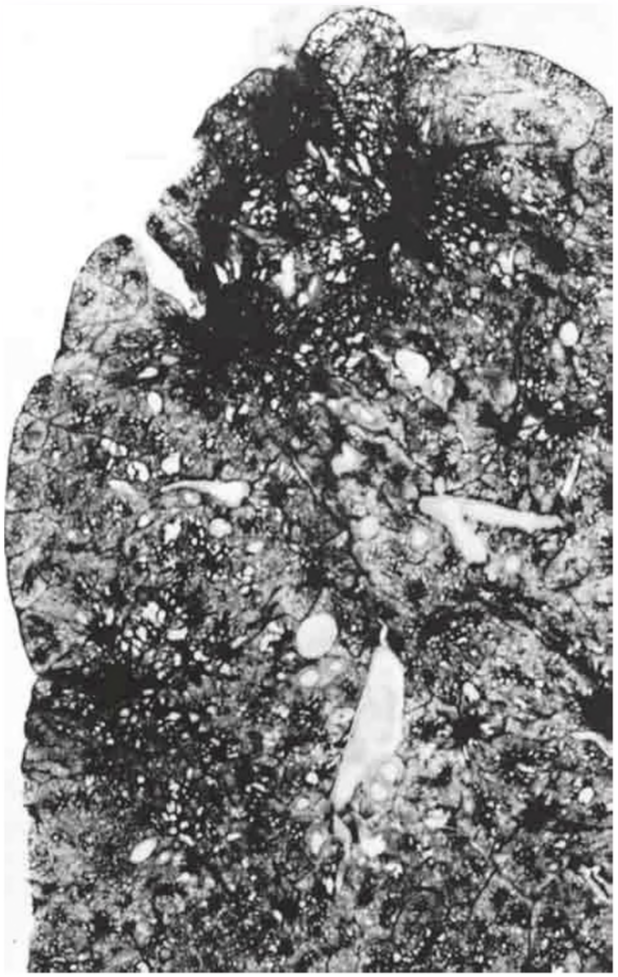


РИС. 15.17 Прогрессирующий массивный фиброз в сочетании с антракозом. Большие черные рубцы локализуются преимущественно в верхней доле легкого. Обратите внимание на проникание рубцовой ткани в окружающую паренхиму и ретракцию прилегающей плевры [предоставлено Drs. Werner Laquer and Jerome Kleinerman, the National Institute of Occupational Safety and Health, Morgantown, WV].

Клинические признаки. ПРУП обычно протекает доброкачественно, вызывая небольшие отклонения в функции легких. Даже при легких формах осложненного ПРУП нарушений функции легких не выявляют. В небольшом количестве случаев (менее 10%) прогрессирующий массивный фиброз сопровождается повышением дисфункции легких, развитием ЛГ и формированием легочного сердца. Развитие прогрессирующего массивного фиброза может продолжаться даже в отсутствие воздействия угольной пыли. В отличие от силикоза (*см.* далее) нет убедительных данных, подтверждающих влияние угольной пыли на повышение восприимчивости к туберкулезной инфекции. Есть доказательства, что воздействие угольной пыли увеличивает частоту хронического бронхита и эмфиземы независимо от курения. Веских доказательств того, что ПРУП в отсутствие курения предрасполагает к раку легкого, нет.

Силикоз

Силикоз — это заболевание легких, вызванное вдыханием кристаллического диоксида кремния (силиката) [74]. В настоящее время силикоз — самое распространенное профессиональное хроническое заболевание в мире, которое, как правило, развивается после длительного (в течение десятилетий) контакта с агентом. Силикоз протекает как медленно прогрессирующий узловой фиброзный пневмокониоз. Как показано в табл. 15.6, группу риска составляют рабочие многих профессий, но особенно опасна работа пескоструйщиков и шахтеров. Иногда тяжелая экспозиция в течение нескольких месяцев или лет может привести к острому силикозу, который характеризуется накоплением обильного жиробелкового материала в просветах аль-

веол (морфологически идентичен альвеолярному протеинозу; *см.* далее).

Патогенез. Диоксид кремния имеет аморфную и кристаллическую формы, но наибольшей фиброгенностью обладают кристаллические формы (в т.ч. кварц, кристобалит и тридимит). Из них наиболее частой причиной силикоза является кварц. После вдыхания частицы кварца взаимодействуют с эпителиальными клетками и макрофагами. В макрофагах силикат вызывает активацию и высвобождение разных медиаторов: IL-1, TNF, фибронектина, липидных медиаторов, АФК и фиброгенных цитокинов [75, 76]. Особенно убедительные доказательства, демонстрирующие роль TNF, получены экспериментально: моноклональные антитела анти-TNF блокируют накопление коллагена в легких мышей, получавших интратрахеально диоксид кремния. Было отмечено, что при смешивании кварца с другими минералами фиброгенный эффект кварца снижается. Это явление имеет важное практическое значение, т.к. на производстве кварц редко бывает чистым. Таким образом, шахтеры, добывающие железную руду, содержащую гематит, могут иметь большее количество кварца в легких, чем работники, контактирующие с чистым кварцем, но при этом силикоз у первых может протекать относительно легко, т.к. гематит обеспечивает защитный эффект. Аморфные силикаты биологически менее активны, чем кристаллические, но накопление аморфных силикатов также может вызвать болезнь легких.

Морфология. При макроскопическом исследовании легких у больных в ранней стадии силикоза обнаруживают крошечные дискретные бледные или черные (в случае угольной пыли) узелки в верхних отделах легких. По мере прогрессирования болезни эти узелки могут сливаться в плотные коллагеновые рубцы (рис. 15.18). В некоторых больших узелках могут быть центральное размягчение и кавитация. Такие изменения связаны с присоединением туберкулеза или ишемии. Фиброзированию также подвергаются прикорневые лимфатические узлы и плевра. Иногда в лимфатических узлах возникают тонкие прослойки кальцификатов, которые на рентгенограмме похожи на яичную скорлупу (т.е. кальций окружает участки, не содержащие солей кальция). Если болезнь продолжает прогрессировать, увеличение очагов и их слияние могут привести к прогрессирующему массивному фиброзу. Гистологическое исследование показывает, что узловые структуры состоят из концентрических слоев гиалинизированного коллагена и окружены плотной капсулой из более конденсированного коллагена (рис. 15.19). При поляризационной микроскопии узелков наблюдается двойное лучепреломление частиц диоксида кремния.

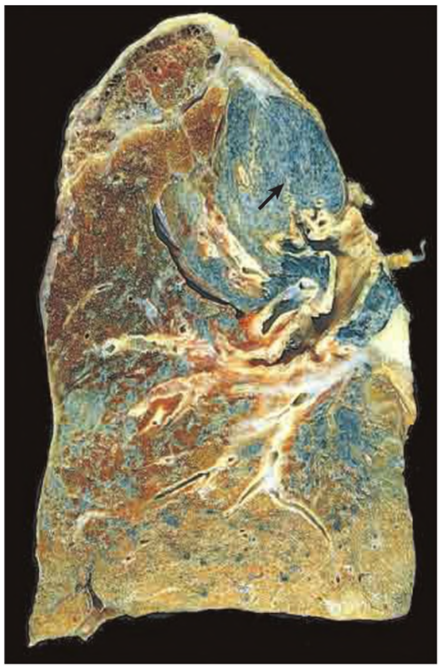


РИС. 15.18 Тяжелый силикоз (поверхность разреза легкого). Верхняя доля стянута рубцовой тканью, уменьшена в размерах (*стрелка*). Обратите внимание на плотную, утолщенную плевру [предоставлено Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

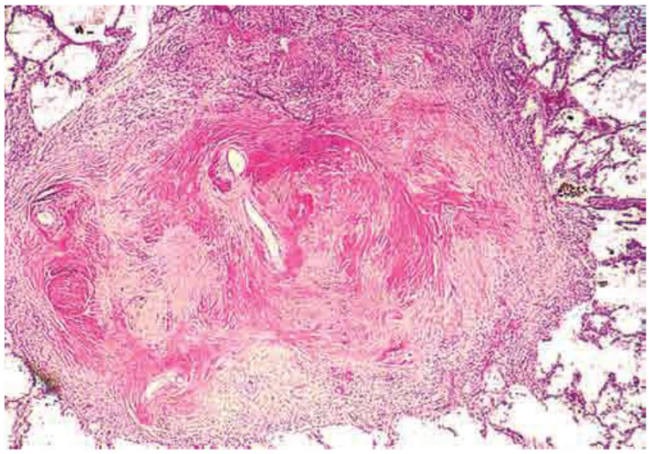


РИС. 15.19 Несколько слившихся склерозированных узелков при силикозе [предоставлено Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

Клинические признаки. При рентгенологическом исследовании легких обычно обнаруживают множественные узелки в верхних отделах легких при нормальной либо умеренно измененной функции легких. Большинство пациентов не имеют одышки, пока в легких не разовьется прогрессирующий массивный фиброз. Заболевание может прогрессировать, даже если пациент больше не подвергается воздействию диоксида кремния. Течение болезни медленное, в подавляющем большинстве случаев силикоз не является фатальным, но сопровождается нарушением функции легких, что может ухудшить качество жизни. Силикоз предрасполагает к туберкулезу. Установлено, что силикоз угнетает клеточный иммунитет, а кристаллический диоксид кремния может препятствовать фагоцитозу и элиминации микобактерий макрофагами в легких. При силикотуберкулезе часто в центре узелков формируется казеозный некроз.

Взаимосвязь между силикозом и раком легкого остается спорной, хотя в 1997 г. International Agency for

Research on Cancer пришло к выводу, что кристаллический диоксид кремния, используемый на предприятиях, является канцерогенным агентом для человека.

Заболевания, связанные с асбестом

Асбест является кристаллическим гидратированным силикатом, образующим волокна. Применение асбеста серьезно ограничено во многих развитых странах, однако есть менее развитые страны с отсутствием системы контроля по использованию асбеста [77]. При эпидемиологических исследованиях было выявлено, что профессиональный контакт с асбестом способен вызвать следующие поражения [78]:

- локализованные фиброзные бляшки или, реже, диффузный фиброз плевры;
- плевральный выпот;
- диффузный интерстициальный фиброз легких (*асбестоз*);
- карциному легкого;
- мезотелиому плевры;
- рак гортани и, возможно, другие внелегочные новообразования, в т.ч. карциному толстой кишки.

Рост заболеваемости раком, ассоциированным с воздействием асбеста, даже среди членов семей работников асбестовых предприятий заставил информировать общественность о потенциальной опасности асбеста в окружающей среде и ограничить его использование. Что делать с наличием небольшого количества асбеста в старых зданиях, до сих пор непонятно. Некоторые эксперты ставят под сомнение правильность разработки программ по использованию асбеста только в условиях открытого воздуха и в концентрациях в 100 раз ниже, чем разрешено профессиональными стандартами.

Патогенез. Концентрация, размер, форма и растворимость различных видов асбеста лежат в основе его патогенности [79]. Существует два вида асбеста: *серпентин* и *амфибол*. Наиболее часто в промышленности используют серпентин. Амфибол менее распространен, но более патогенен, чем серпентин, особенно в отношении индукции злокачественных опухолей плевры (мезотелиом). Более выраженная патогенность амфибола, видимо, связана с его аэродинамическими свойствами и растворимостью. Серпентин с его более гибкой, свернутой структурой преимущественно воздействует на ткани верхних дыхательных путей и удаляется при мукоцилиарном клиренсе. Кроме того, при накоплении в легких серпентин постепенно вымывается из тканей, т.к. обладает большей растворимостью, чем амфибол. В противоположность этому прямые, жесткие частицы амфибола могут присоединяться к воздушному потоку и таким образом достигать глубинных отделов легких, где могут проникать в эпителиальные клетки и откладываться в интерстиции.

Оба вида асбеста индуцируют фиброз легких, а интенсивность воздействия напрямую связана с повышением уровня заболеваемости асбестозом и другими асбест-ассоциированными болезнями, за исключением мезотелиомы, которая ассоциируется только с воздействием амфибола.

В отличие от другой неорганической пыли асбест также может выступать в качестве инициатора и промотора опухолевого роста. Некоторые из его онкогенных эффектов опосредуются реактивными свободными радикалами, генерируемыми асбестовыми волокнами, которые локализуются преимущественно в дистальных участках легких вблизи мезотелиальной выстилки плевры. Потенциально токсичные химические вещества, адсорбированные на асбестовых волокнах, скорее всего, способствуют онкогенности. Например, адсорбция канцерогенов табачного дыма на асбестовых волокнах может приводить к синергическому взаимодействию и развитию у работающих с асбестом карциномы легкого. Установлено, что воздействие асбеста приводит к 5-кратному увеличению риска рака легкого, тогда как воздействие асбеста в сочетании с курением — к 55-кратному увеличению риска рака легкого [80].

Развитие асбестоза, как и других пневмокониозов, зависит от взаимодействия вдыхаемых асбестовых волокон с макрофагами в легких и другими клетками паренхимы. Первоначальное повреждение происходит в области бифуркаций мелких бронхов и бронхиол, а также альвеолярных ходов, куда проникают частички земли и асбестовые волокна. Альвеолярные и интерстициальные макрофаги предпринимают попытки захватить и переварить асбестовые волокна, активируясь и секретируя хемотаксические факторы и фиброгенные медиаторы, которые усиливают ответ организма-хозяина. Длительное осаждение волокон и постоянное высвобождение медиаторов в конечном итоге приводят к генерализованному интерстициальному воспалению и фиброзу легких.

Морфология. Асбестоз характеризуется развитием значительного диффузного интерстициального фиброза легких, который по гистологической картине невозможно отличить от диффузного интерстициального фиброза, возникшего по другим причинам. Однако в легочной ткани можно обнаружить специфические тельца, типичные для асбестоза и называемые *асбестовыми тельцами*. Эти тельца имеют золотисто-коричневый цвет и веретенообразную форму или вид стержней, покрытых «бисером» с полупрозрачным центром. Асбестовые тельца состоят из асбестовых волокон и железосодержащего белкового комплекса (рис. 15.20) и появляются, когда макрофаги пытаются фагоцитировать асбестовые волокна. Источником железа, по-видимому, является ферритин фагоцитов. Другие неорганические частицы также могут покрываться железосодержащим белковым комплексом. Эти частицы называют *ферругинозными тельцами*. Редко одиночные асбестовые тельца можно обнаружить и в легких здоровых людей.

Асбестоз начинается с фиброзирования вокруг респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, затем патологический процесс распространяется на соседние альвеолы. Фиброзная ткань нарушает структуру легких, в результате образуются крупные воздушные пространства, заключенные в широкие фиброзные септы. В итоге легкое приобретает вид пчелиных сот (*сотовое легкое*). Картина фиброза похожа на ту, что наблюдается при острой интерстициальной пневмонии с фибробластическими очагами и фиброзом разной степени, с той лишь разницей, что при асбестозе присутствуют

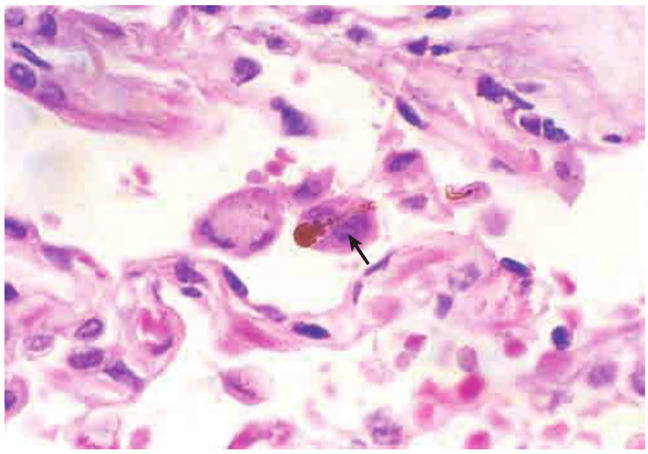


РИС. 15.20 Асбестовое тельце при большом увеличении напоминает нанизанный на нитку бисер (*стрелка*).

многочисленные асбестовые тельца. В отличие от ПРУП и силикоза асбестоз начинается в субплевральных отделах нижних долей легких. При прогрессировании фиброза в процесс вовлекаются средние и верхние доли легких. Рубцы могут захватывать и сдавливать мелкие ветви легочной артерии и артериолы, что приводит к ЛГ и формированию легочного сердца.

Бляшки — наиболее распространенное проявление асбестоза. Они имеют вид хорошо очерченных образований, состоящих из плотного коллагена (рис. 15.21), часто содержащих кальций. Бляшки чаще локализуются на передней и заднелатеральной поверхности париетальной плевры и в области купола диафрагмы. Размер и количество бляшек не коррелируют с интенсивностью воздействия асбеста или с длительностью его экспозиции [81]. Бляшки не содержат асбестовых телец и редко встречаются у лиц, которые не имеют в анамнезе контакта с асбестом или доказательств его воздействия. В отдельных случаях воздействие асбеста вызывает образование плеврального выпота, имеющего, как правило, серозный характер (может быть и геморрагическим). Редко может развиваться диффузный фиброз висцеральной плевры, который в запущенных случаях приводит к сращению легкого с тканями грудной стенки.

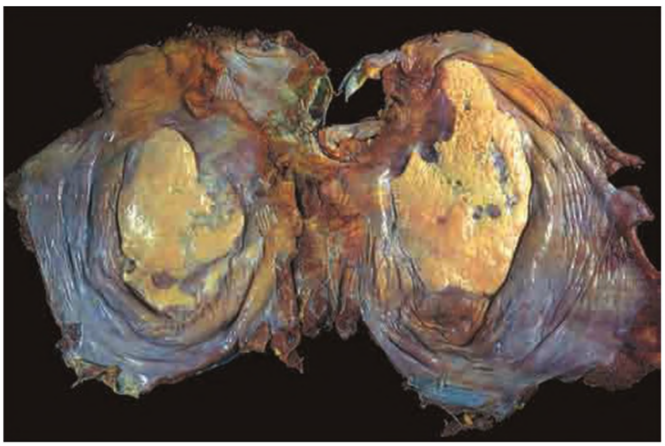


РИС. 15.21 Бляшки при асбестозе. На плевральной поверхности диафрагмы видны большие дискретные фиброзные бляшки с кальцием [предоставлено Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

У работников, подвергающихся воздействию асбеста, могут развиваться карциномы легкого и мезотелиомы (плевры и брюшины). Риск карциномы легкого увеличивается в 5 раз, а относительный риск мезотелиомы, которая относится к редким опухолям (2–17 случаев на 1 млн человек), возрастает более чем в 1000 раз. Сочетание асбестоза с курением значительно увеличивает риск развития карциномы легкого, но не мезотелиомы.

Клинические признаки. Клинические проявления асбестоза очень похожи на те, которые наблюдаются при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких (*см.* ранее). Обычно первым проявлением является одышка: сначала в условиях напряжения, потом даже в состоянии покоя. Одышка, как правило, сопровождается продуктивным кашлем. Эти симптомы редко появляются ранее чем через 10 лет после первого воздействия асбеста, чаще — через 20 и более лет. При радиологическом исследовании грудной клетки обнаруживаются линейные плотности, особенно в нижних долях легких. При прогрессировании заболевания наблюдается картина сотового легкого. Заболевание может быть стабильным или прогрессировать с развитием дыхательной недостаточности, легочного сердца вплоть до летального исхода. Бляшки, как правило, не имеют клинических проявлений и обнаруживаются только при рентгенографии в виде очерченных плотных участков. Асбестоз, осложненный карциномой легкого или мезотелиомой плевры, имеет особенно неблагоприятный прогноз.

Осложнения терапии

Лекарственно-индуцированные болезни легких. Лекарственные средства индуцируют острые и хронические болезни легких с нарушениями их функции, например интерстициальный фиброз, облитерирующий бронхиолит, эозинофильную пневмонию (табл. 15.7) [82]. Цитотоксические препараты, используемые при терапии злокачественной опухоли (в частности, блеомицин), могут стать причиной повреждения и фиброза легких в результате прямого токсического действия и стимуляции диапедеза воспалительных клеток в альвеолы. Амиодарон (препарат, используемый для

ТАБЛИЦА 15.7 Примеры лекарственно-индуцированных болезней легких

Лекарственные средства	Болезни легких
Блеомицин	Пневмониты и фиброз
Метотриксат	Пневмонит гиперчувствительности
Амиодарон	Пневмониты и фиброз
Нитрофурантоин	Пневмонит гиперчувствительности
Ацетилсалициловая кислота	Бронхоспазм
β-Антагонисты	Бронхоспазм

лечения аритмий) концентрируется преимущественно в легких и вызывает тяжелую пневмонию у 5–15% пациентов, получавших его.

Радиационно-индуцированные болезни легких. Радиационная пневмония — хорошо известное осложнение лучевой терапии опухолей органов грудной клетки (легких, пищевода, молочной железы, средостения) [83]. При этом наиболее часто поражаются легкие в области облучения, но иногда процесс может распространяться на другие участки того же легкого или даже контралатерального легкого. Поражение может быть острым или хроническим. *Острый лучевой пневмонит*, проявляющийся лимфоцитарным альвеолитом или пневмонитом гиперчувствительности, развивается у 10–20% пациентов в течение 1–6 мес после фракционного облучения. Острый лучевой пневмонит проявляется лихорадкой, одышкой (пропорционально объему пораженного легкого при облучении), плевральным выпотом и инфильтратами (обычно соответствуют площади облучения и выявляются радиологически). У одних пациентов эти симптомы могут полностью разрешаться после стероидной терапии и не иметь долгосрочных последствий [84], у других процесс прогрессирует с развитием *хронического лучевого пневмонита*, который проявляется фиброзом легких. Фиброз является следствием репарации поврежденных эндотелиальных и эпителиальных клеток в области облучения. Морфологические изменения по сути те же, что и при диффузном альвеолярном повреждении, т.е. наблюдается выраженная атипия гиперплазированных пневмоцитов II типа и фибробластов. Для радиационного повреждения также характерны атипия эпителиальных клеток и наличие пенистых клеток в стенках сосудов.

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Саркоидоз

Саркоидоз является системным заболеванием неустановленной этиологии и характеризуется развитием неказеозных гранулем во многих тканях и органах. Саркоидоз имеет множество клинических вариантов, но в 90% случаев определяется двухсторонняя лимфаденопатия в области ворот легких или поражение легких, выявляемое на рентгенограмме грудной клетки. Следующими по частоте вовлеченности в процесс являются орган зрения и кожа. Неказеозные гранулемы могут образовываться и при других заболеваниях, в т.ч. микобактериальных и грибковых инфекциях и бериллиозе, поэтому диагноз «саркоидоз» устанавливают методом исключения [85].

Распространенность саркоидоза среди женщин выше, чем среди мужчин, но варьирует в широких пределах в разных странах и популяциях. В США самые высокие показатели отмечаются на юго-востоке страны, причем заболеваемость саркоидозом в 10 раз выше среди лиц с темным цветом кожи. Заболевание редко встречается в Китае и Юго-Восточной Азии.

Этиология и патогенез. Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной, однако есть доказательства, подтверждающие связь этого заболевания с нарушениями иммунной регуляции у генетически предрасположенных лиц, подвергшихся воздействию определенных факторов окружающей среды [86]. Роль каждого предрасполагающего фактора анализируется далее.

Иммунологические факторы. При формировании гранулем саркоидного типа отмечены нарушения местного иммунитета, которые предположительно приводят к развитию клеточной иммунной реакции на неизвестный антиген [87]. Процесс регулируется хелперными Т-клетками CD4+. Происходят следующие процессы [88]:

- накопление в просветах альвеол и в легочном интерстиции Т-клеток CD4+, в результате соотношение Т-клеток CD4+ и Т-клеток CD8+ изменяется с 5 : 1 до 15 : 1. При этом отмечается моноклональная экспансия субпопуляций Т-клеток, что подтверждается с помощью анализа перестройки генов рецепторов Т-клеток, приводящей к антиген-управляемой пролиферации этих клеток;
- повышение уровней цитокинов IL-2 и IFN-γ, продуцируемых T_H1-клетками, приводит к экспансии Т-клеток и активации макрофагов соответственно;
- локальное повышение уровней некоторых цитокинов (IL-8, TNF, макрофагального воспалительного белка 1α) способствует дополнительному накоплению Т-клеток и моноцитов и вносит свой вклад в формирование гранулем. В частности, при высоких уровнях активации альвеолярных макрофагов высвобождается TNF, а его концентрация в бронхоальвеолярной жидкости является маркером активности заболевания.

У лиц с саркоидозом существуют *системные иммунологические нарушения*:

- *анергия*, определяемая с помощью кожного теста к таким антигенам, как антиген *Candida* spp. или производный очищенный туберкулиновый белок (PPD);
- *поликлональная гипергаммаглобулинемия* (проявление дисрегуляции хелперных Т-клеток).

Генетические факторы. Подтверждением влияния генетических факторов служат наблюдения семейного саркоидоза и расовой предрасположенности, которые ассоциируются с определенным генотипом HLA (например, HLA-A1 и HLA-B8).

Факторы окружающей среды. Это, возможно, наиболее спорные из всех предрасполагающих факторов в патогенезе саркоидоза. Как и при многих других заболеваниях неизвестной этиологии, подозрение падает на микроорганизмы. В качестве провоцирующего агента саркоидоза были рассмотрены несколько микроорганизмов: микобактерии, *P. acnes* и *Rickettsia* spp. [89]. Однако однозначных доказательств, что саркоидоз вызывают инфекционные агенты, не получено.

Морфология. Гистологически во всех пораженных тканях обнаруживаются классические, хорошо сформиро-

ванные *неказеозные гранулемы* (рис. 15.22), каждая из которых состоит из плотно сгруппированных эпителиоидных клеток, часто с гигантскими клетками Лангханса и клетками инородных тел. Центральный некроз нехарактерен. При хроническом течении гранулемы могут окружаться и замещаться фиброзной тканью, богатой коллагеновыми волокнами, или гиалинизироваться. В ≈ 60% гранулем обнаруживаются слоистые тельца, состоящие из кальция и белков (*тельца Шауманна*), а также звездчатые включения (*астероидные тельца*) в цитоплазме многоядерных гигантских клеток. В то же время эти микроскопические особенности не патогномоничны для саркоидоза: астероидные тельца и тельца Шауманна могут выявляться и при других гранулематозных заболеваниях (например, туберкулезе). Далее описаны патологические изменения различных органов при саркоидозе.

Легкие при саркоидозе поражаются практически всегда [90]. Макроскопически патогномоничных изменений, как правило, нет, хотя в запущенных случаях обнаруживается слияние гранулем, что приводит к формированию небольших (1–2 см), плотноватых при пальпации узелков, не имеющих полостей. Гистологически гранулемы выявляются в основном по ходу лимфатических сосудов, вокруг бронхов и кровеносных сосудов, а также в альвеолах. Бронхоскопическая биопсия диагностически значима в связи с достаточно частым развитием гранулем в подслизистом слое бронхов. В легких отмечается выраженная тенденция к заживлению гранулем, поэтому их часто наблюдают на различных этапах фиброза и гиалиноза. Иногда в патологический процесс вовлекается плевра.

Лимфатические узлы поражаются почти всегда, особенно лимфоузлы средостения и ворот легкого, однако могут быть поражены лимфоузлы и другой локализации. Лимфоузлы обычно увеличены, не спаяны между собой, иногда кальцифицированны. Миндалины поражаются в 25–30% случаев.

В *селезенке* наблюдаются микроскопические изменения в ≈ 75% случаев, однако увеличение ее размеров отмечается только у 20% пациентов. В ряде случаев гранулемы могут сливаться с образованием небольших узелков, которые едва видимы макроскопически. Капсула в процесс не вовлекается.

Печень поражается реже, чем селезенка, но также может быть умеренно увеличена и содержит рассеянные гранулемы, в основном в портальных трактах. В целях диагностики выполняют пункционную биопсию печени.

Костный мозг при системном саркоидозе поражается в ≈ 20% случаев. При рентгенографии изменения костей наиболее часто обнаруживают в фалангах верхних и нижних конечностей (в виде небольших ограниченных очагов резорбции костной ткани и диффузного сетчатого узора по ходу костномозгового канала, его расширения или новообразования костной ткани на диафизарных поверхностях).

Поражения *кожи* наблюдаются в 30–50% случаев. Саркоидоз кожи проявляется дискретными подкожными узелками, кожными поражениями в виде слегка возвышающихся эритематозных бляшек или плоских красноватых очагов с шероховатой поверхностью, напоминающих очаги при СКВ. Очаги могут появиться на слизистых оболочках полости рта, гортани и верхних дыхательных путей.

Глаза, слезные железы и *слюнные железы* вовлекаются в 20–50% случаев. Поражение глаз проявляется в форме ирита или иридоциклита, который может быть двухсторонним либо односторонним. Катаракта и глаукома могут привести к полной потере зрения. Поражения глаз часто сопровождаются воспалением слезных желез с сухостью конъюнктивы. При увеопаротите обнаруживается двухсторонний саркоидоз околоушной, подчелюстной, подъязычной слюнных желез, что называют *синдромом Микулича*.

Поражение *мышц* часто не диагностируют, т.к. оно может протекать бессимптомно. Мышечная слабость, боль, снижение тургора и повышенная утомляемость подтверждают наличие у больного оккультного саркоидного миозита [91]. Биопсия мышечной ткани может быть полезна, когда клинические признаки указывают на саркоидоз.

Гранулемы саркоидного типа иногда локализуются в сердце, почках, центральной нервной системе, эндокринных железах, в частности в гипофизе, а также в других тканях организма.

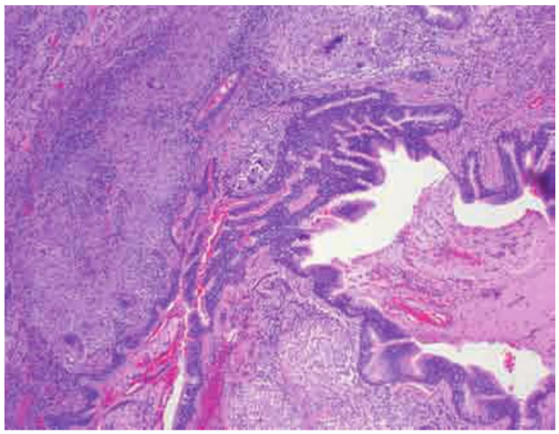


РИС. 15.22 Характерные неказеозные гранулемы (саркоидного типа, перибронхиальные, с множеством гигантских клеток).

Клинические признаки. Саркоидоз характеризуется множеством клинических проявлений различной степени тяжести и разнообразной органопатологией. Саркоидоз диагностируют при рутинной рентгенографии грудной клетки на основании выявления двухсторонней внутригрудной лимфаденопатии или периферической лимфаденопатии, а также по поражениям кожи и глаз, спленомегалии и гепатомегалии. Однако в большинстве случаев люди обращаются к врачу из-за постепенно нарастающих дыхательных нарушений (одышки, кашля, боли в груди, кровохарканья) или общих симптомов (лихорадки, утомляемости, потери массы тела, анорексии, ночного потоотделения).

Саркоидоз имеет непредсказуемое течение и характеризуется или прогрессирующим хроническим течением, или периодами активизации процесса и ремиссий, иногда длительных, которые могут быть спонтанными либо наблюдаться на фоне стероидной терапии. 65–70% пациентов, страдающих саркоидозом, излечиваются полностью, либо у них остаются минимальные проявления заболевания. 20% больных имеют постоянные нарушения функции легких или органов зрения. Остальные 10–15% пациентов умирают от прогрессирующего фиброза легких (в большинстве

случаев), сердечной недостаточности или нарушений центральной нервной системы.

Пневмонит гиперчувствительности

Термином «пневмонит гиперчувствительности» описывают группу заболеваний, имеющих иммунный патогенез. Интерстициальный характер поражения легких преимущественно обусловлен интенсивным и часто продолжительным воздействием вдыхаемых антигенов органической природы [92]. Заболевшие люди имеют нарушенную чувствительность к антигену или повышенную реактивность организма.

Пневмонит гиперчувствительности, в отличие от бронхиальной астмы, характеризуется прежде всего поражением *альвеол* (отсюда его второе название *аллергический альвеолит*) [93]. Важно выявлять это заболевание на начальных стадиях развития, поскольку прогрессирование пневмонита гиперчувствительности инициирует развитие тяжелого фиброза легких, который может быть предотвращен путем удаления агента, вызвавшего заболевание.

Наиболее часто реакция гиперчувствительности возникает в результате вдыхания органической пыли, которая содержит антигены, состоящие из спор термофильных бактерий, грибов, белков животного происхождения или продуктов жизнедеятельности бактерий. Названия многих синдромов отражают профессию больного или вид аллергического агента. *Легкое фермера* — следствие воздействия пыли от влажного теплого сена (заплесневелого). Влага и тепло способствуют быстрому распространению спор термофильных актиномицетов. *Легкое птицевода* — следствие воздействия сывороточного белка, экскрементов и перьев птиц. Патология легких, возникающая в связи с длительным нахождением в помещениях с *увлажнением или кондиционированием воздуха*, вызвана термофильными бактериями, находящимися в водных резервуарах.

То, что пневмонит гиперчувствительности является иммуноопосредованным заболеванием, доказывают следующие факты:

- образцы бронхоальвеолярного лаважа, полученные в период острой фазы заболевания, содержат повышенные уровни провоспалительных хемокинов, в частности макрофагального воспалительного белка 1α и IL-8;
- в образцах бронхоальвеолярного лаважа также обнаруживается повышенное количество Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+;
- большинство пациентов имеют специфические антитела в сыворотке крови, свидетельствующие о развитии реакции гиперчувствительности типа III (опосредованной иммунными комплексами);
- с помощью иммунофлуоресцентного метода в стенках сосудов выявляются система комплемента и Ig, что также указывает на реакцию гиперчувствительности типа III;
- присутствие неказеозных гранулем у ≈ 65% пациентов свидетельствует о развитии реакции гиперчувствительности типа IV (клеточно-опосредованной).

Морфология. Гистологические изменения при подострой и хронической формах заболевания характеризуются вовлечением бронхиол [94]. Эти изменения включают: (1) интерстициальный пневмонит с инфильтратом, состоящим в основном из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов; (2) образование у ≈ 65% пациентов неказеозных гранулем (рис. 15.23); (3) интерстициальный фиброз и картину сотового легкого с облитерирующим бронхиолитом (на поздних стадиях). Более чем у 50% пациентов есть также внутриальвеолярный инфильтрат.

Клинические признаки. Клинические проявления разнообразны. Приступы возникают после вдыхания пыли, содержащей антиген, и проявляются лихорадкой, одышкой, кашлем и лейкоцитозом. Симптомы обычно появляются через 4–6 час после контакта с аллергеном. На рентгенограммах грудной клетки выявляются диффузные и очаговые инфильтраты; функциональные пробы показывают острые рестриктивные нарушения. Если воздействие непрерывное и длительное, развивается хроническое заболевание с прогрессирующими снижением жизненной емкости легких, дыхательной недостаточностью, одышкой, цианозом. Эта клиническая картина сходна с другими формами хронической интерстициальной болезни легких.

ЛЕГОЧНАЯ ЭОЗИНОФИЛИЯ

Несколько клинических и патологических процессов в легких характеризуются инфильтрацией ткани легкого эозинофилами, которые аккумулируются из-за повышения содержания в альвеолах эозинофильных аттрактантов, например IL-5 [95].

Существуют следующие типы легочной эозинофилии [96]:

- острая эозинофильная пневмония с дыхательной недостаточностью;
- простая легочная эозинофилия, или синдром Леффлера;

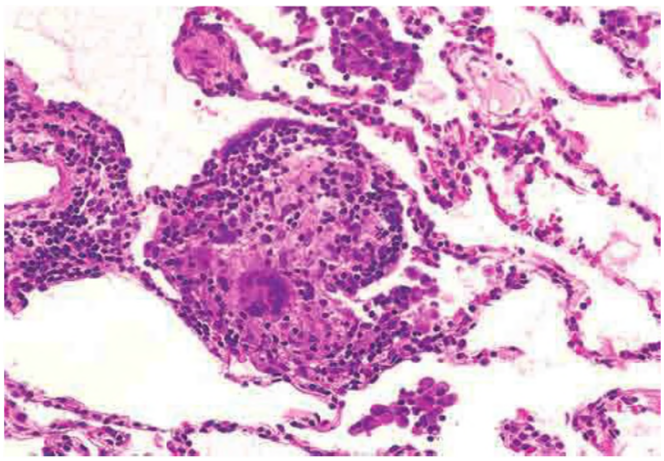


РИС. 15.23 Пневмонит гиперчувствительности (гистологический препарат). Характерно наличие хронического воспаления и разрозненно лежащих в интерстиции неказеозных гранулем.

- тропическая легочная эозинофилия, вызванная инфицированием микрофиляриями;
- вторичная легочная эозинофилия, которая развивается на фоне паразитарных, грибковых и бактериальных инфекций, пневмонита гиперчувствительности, лекарственно-индуцированной аллергии, а также при сопутствующих бронхиальной астме, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и васкулите;
- идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония.

Острая эозинофильная пневмония с дыхательной недостаточностью — заболевание неизвестной этиологии. Характеризуется острым началом с лихорадкой, одышкой и дыхательной недостаточностью в результате гипоксемии. Рентгенография выявляет диффузные инфильтраты, а в бронхоальвеолярном лаваже содержится более 25% эозинофилов. Отмечается быстрый ответ организма на лечение кортикостероидами.

Простая легочная эозинофилия отличается преходящими поражениями легких, эозинофилией и доброкачественным клиническим течением. При компьютерной томографии часто выявляют тени разных размера и формы в любой доле легких, что говорит о наличии очагов уплотнения легочной ткани. Альвеолярные стенки утолщены за счет инфильтрата из эозинофилов, иногда с примесью гигантских клеток, но при этом васкулит, фиброз или некроз не выявляются.

При *идиопатической хронической эозинофильной пневмонии* появляются очаги уплотнения легочной ткани, как правило, на периферии легочных полей. Важная особенность этих поражений — скопление большого количества лимфоцитов и эозинофилов в альвеолярных стенках и просветах альвеол. У пациентов отмечаются лихорадка, ночное потоотделение, одышка. Симптомы, как правило, купируются приемом кортикостероидов. Диагноз «идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония» ставят методом исключения.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ, СВЯЗАННАЯ С КУРЕНИЕМ

Десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхиолит, как полагают, представляют собой два крайних варианта интерстициальной болезни легких, связанной с курением [97].

Десквамативная интерстициальная пневмония

Десквамативная интерстициальная пневмония характеризуется накоплением макрофагов в просветах альвеол. Ранее считали, что клетки в просветах альвеол являются слущенными пневмоцитами. Эта неправильная интерпретация морфологических изменений и легла в основу названия заболевания.

Морфология. Наиболее ярким гистологическим признаком являются накопление в просветах альвеол большого количества макрофагов с обильной цитоплазмой, содержащей пылевые частицы коричневого цвета (так называемые *макрофаги курильщиков*). В цитоплазме макрофагов может быть мелко гранулированное железо. Некоторые макрофаги содержат ламеллярные тельца (участвующие в выработке сурфактанта) в составе фагосом, предположительно происходящих из некротизированных пневмоцитов II типа. Альвеолярные стенки утолщены за счет небольшой воспалительной инфильтрации из лимфоцитов, плазматических клеток и иногда эозинофилов (рис. 15.24). Альвеолы выстланы гипертрофированными пневмоцитами кубической формы. Может развиться слабый интерстициальный фиброз, часто — эмфизема.

Десквамативная интерстициальная пневмония наблюдается у пациентов в возрасте от 30 до 60 лет. Заболевание в 2 раза чаще диагностируют у мужчин. Практически все пациенты курят. Основными симптомами являются повторяющиеся в течение нескольких недель или месяцев приступы одышки и сухого кашля, часто сочетающиеся с деформацией пальцев в виде барабанных палочек. При исследовании функции легких обычно выявляют умеренно выраженную рестрикцию и умеренно сниженную диффузионную способность по углекислому газу. Прогноз, как правило, благоприятный. Почти во всех случаях эффективна стероидная терапия в случае прекращения курения [65, 98].

Респираторный бронхиолит

Респираторный бронхиолит часто поражает легкие курящих лиц. Заболевание характеризуется наличием пигментированных макрофагов в просветах респираторных бронхиол первого и второго порядков. При легкой форме респираторный бронхиолит обычно является случайной гистологической находкой в легких курящих лиц или куривших ранее [99]. Диагноз «респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких» ставят пациентам с выраженными симптомами, нарушенной функцией легких и изменением легких на рентгенограмме.

Морфология. Морфологические изменения имеют очаговый характер и локализуются вокруг бронхиол.

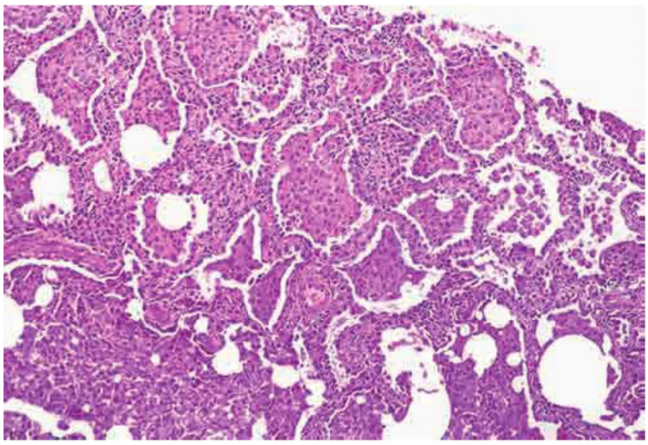


РИС. 15.24 Десквамативная интерстициальная пневмония. При среднем увеличении в просветах альвеол обнаруживаются скопления большого количества макрофагов, небольшой склероз и утолщение альвеолярных стенок.

Респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и перибронхиальные пространства содержат макрофаги курильщиков. В подслизистом слое и перибронхиолярной ткани обнаруживаются очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Также наблюдается слабый перибронхиолярный фиброз — утолщение альвеолярных стенок. Центродолевая эмфизема является распространенной, но незначительно выраженной патологией. Гистологически часто выявляют сопутствующую десквамативную интерстициальную пневмонию, которая встречается в разных частях одного и того же легкого.

Симптомы обычно слабо выражены и представлены постепенным развитием одышки и кашля у пациентов в возрасте 30–50 лет со стажем курения в среднем более 30 пачка-лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. Прекращение курения, как правило, приводит к улучшению состояния.

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

Легочный альвеолярный протеиноз — это редкое заболевание, которое характеризуется наличием в легких двухсторонних очаговых асимметричных затемнений, выявляемых рентгенологически, что при гистологическом исследовании соответствует накоплению бесклеточного поверхностно-активного вещества внутри просветов альвеол и бронхиол.

Существует 3 варианта легочного альвеолярного протеиноза: приобретенный, врожденный и вторичный, каждый из которых имеет разные механизмы патогенеза и широкий спектр гистологических изменений.

Приобретенный легочный альвеолярный протеиноз составляет 90% всех случаев этого заболевания и не имеет наследственной предрасположенности. При исследовании мышей, лишенных гена *GM-CSF*, неожиданно обнаружили, что эти мыши имели нарушенный клиренс сурфактанта альвеолярными макрофагами, что приводило к состоянию, напоминающему легочный альвеолярный протеиноз у человека. Впоследствии были найдены ГМ-КСФ-нейтрализующие аутоантитела, циркулирующие в сыворотке крови и бронхиальной слизи пациентов с приобретенным легочным альвеолярным протеинозом. Такие аутоантитела при врожденном или вторичном легочном альвеолярном протеинозе отсутствуют. В настоящее время считают, что за развитие заболевания отвечают антитела к ГМ-КСФ [100]. Эти антитела ингибируют активность эндогенного ГМ-КСФ, что приводит к функциональной недостаточности ГМ-КСФ. Системность синтеза антител позволила понять патогенез рецидива легочного альвеолярного протеиноза после двухсторонней трансплантации легких. Таким образом, приобретенный легочный альвеолярный протеиноз является аутоиммунным заболеванием.

Врожденный легочный альвеолярный протеиноз — редкая причина острого респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Выявлены мутации нескольких генов, включая *ABCA3*, кодирующий белок А3 семейства АТФ-связывающих кассетных транспортных белков, гены белков сурфактанта В (SP-B) и белков сурфактанта С (SP-C), ГМ-рецептора общей β-цепи ГМ-КСФ, IL-3, IL-5. Белок ABCA3, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта [101]. Дефицит SP-B наследуется по аутосомно-рецессивному типу и чаще всего вызван сдвигом рамки считывания при мутации гена *SP-B*. Это приводит к нестабильности мРНК SP-B, снижению или отсутствию SP-B, вторичным нарушениям SP-C и накоплению SP-A и SP-C внутри альвеол.

Вторичный легочный альвеолярный протеиноз наблюдается редко. Основные причины данного заболевания — гемопоэтические расстройства, злокачественные опухоли, иммунодефицит, непереносимость белка лизина, острый силикоз и другие респираторные синдромы.

Морфология. Заболевание характеризуется наличием однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения (рис. 15.25). Данные изменения приводят к заметному увеличению размеров и массы легкого. Во время аутопсии с поверхности разреза легочной ткани в этих участках стекает мутная жидкость. Альвеолярный преципитат PAS-положительный, содержит кристаллы холестерина. Иммуногистохимически выявляются SP-A и SP-C. При врожденном легочном альвеолярном протеинозе обнаруживается дефицит только SP-B, а при приобретенном — всех трех белков сурфактанта. При ультраструктурном исследовании выявляют нарушение образования пластинчатых телец в пневмоцитах II типа, что сочетается с мутациями генов *SP-B*, *SP-C* и *ABCA3* [102].

У взрослых пациентов в основном отмечают неспецифическое нарушение дыхания, которое постепенно прогрессирует и проявляется продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто имеющей желеобразные включения. В некоторых случаях описанные симптомы наблюдаются годами, нередко сопровождаются лихорадкой. Эти пациенты составляют группу риска по развитию вторичных инфекций, вызванных различными микроорганизмами. Возможно прогрессирование

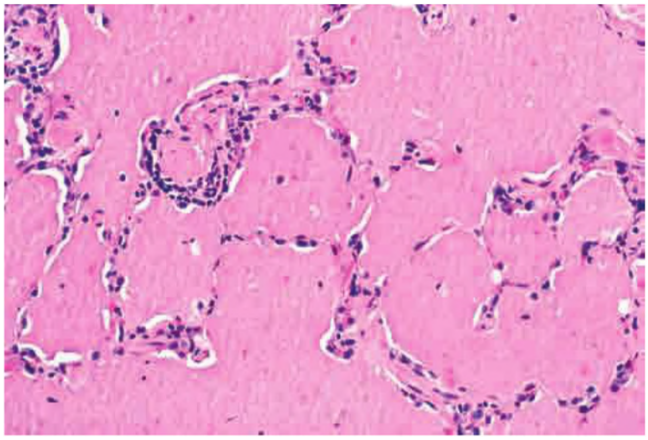


РИС. 15.25 Легочный альвеолярный протеиноз (гистологический препарат). Альвеолы заполнены плотными аморфными белково-жировыми преципитатами; альвеолярные стенки не изменены.

одышки, цианоза и дыхательной недостаточности, но иногда заболевание имеет доброкачественное течение с полным выздоровлением больного. Тотальный лаваж легких остается действенным современным стандартом медицинской помощи при легочном альвеолярном протеинозе, в то время как терапия ГМ-КСФ эффективна у 50% пациентов [103].

Врожденный легочный альвеолярный протеиноз у новорожденных является фатальным респираторным заболеванием. Как правило, младенец доношенный, но вскоре после рождения у него быстро развивается и прогрессирует респираторный дистресс-синдром. Без трансплантации легких летальный исход наступает между 3 и 6 мес жизни.

Сосудистые болезни легких

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ИНФАРКТ ЛЕГКОГО

Сгустки крови, которые перекрывают крупные ветви легочной артерии, почти всегда имеют эмболическое происхождение. Тромбоз *in situ* крупного сосуда — редкое событие, которое наблюдается только при наличии ЛГ, атеросклероза легочной артерии и сердечной недостаточности. Более чем в 95% случаев источником эмболии легочной артерии являются тромбы из глубоких вен нижних конечностей (*см.* главу 4). Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является причиной более 50 тыс. смертей в США ежегодно. По данным аутопсий частота ТЭЛА в общей популяции колеблется в пределах 1%, среди пациентов больниц достигает 30%, а среди пациентов, умирающих после тяжелых ожогов, травм, переломов, — 65%, что было показано в исследовании с использованием во время аутопсии специальных методов обнаружения тромбов. ТЭЛА — одна из основных причин внезапной смерти в больницах, на ее долю приходится ≈ 10% летальных исходов среди взрослых.

ТЭЛА развивается как осложнение в основном у пациентов высокого риска: с болезнью сердца, злокачественной опухолью, переломом шейки бедра и иммобилизованных в течение нескольких дней или недель. Состояние гиперкоагуляции, как *первичное* (например, мутации V фактора Лейдена и протромбина, а также антифосфолипидный синдром), так и *вторичное* (например, ожирение, недавняя операция, рак, использование оральных контрацептивов, беременность), также является фактором риска. Область открытого овального окна со стороны правого предсердия может стать местом образования тромба, который способен стать источником эмболии.

Патофизиология и клиническое значение ТЭЛА зависят от степени обструкции кровотока в легочной артерии, диаметра пораженного сосуда, количества эмболов, общего состояния сердечно-сосудистой системы и продукции тромбоцитами вазоактивных факторов, таких как тромбоксан A_2, которые накапливаются в месте локализации тромботических масс.

Эмболизация приводит к двум основным патофизиологическим последствиям: *дыхательной недостаточности* из-за отсутствия перфузии, несмотря на продолжающуюся вентиляцию легочного сегмента, и *прекращению гемодинамики* в связи с обструкцией легочного кровотока тромбоэмболом.

Морфология. Крупные эмболы локализуются в просвете ствола легочной артерии или ее главных ветвей либо в области бифуркации ствола легочной артерии (седловидный тромбоэмбол, или тромбоэмбол-«наездник») (рис. 15.26). Внезапная смерть наступает, как правило, в результате прекращения кровотока в легких из-за окклюзии. Смерть может быть вызвана острой правожелудочковой недостаточностью (*острое легочное сердце*). Эмболы меньших размеров достигают периферических сосудов, где могут спровоцировать кровоизлияние или инфаркт. У пациентов с адекватной функцией сердечно-сосудистой системы кровоток компенсируется за счет анастомозов с ветвями бронхиальных артерий, что обеспечивает питание легочной паренхимы. При этом могут происходить кровоизлияния, но не инфаркты. Структурные компоненты легких сохраняются, а при резорбции излившейся крови происходит быстрое восстановление структуры.

Инфаркт легкого наблюдается только в ≈ 10% случаев эмболий. Инфаркты легкого редко диагностируют у молодых, а обычно у пожилых людей (при хроническом венозном застое в легких у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями). Около 65% всех инфарктов развиваются в нижних долях легких, и более чем в 50% случаев очаги поражения легких множественные. Их размеры варьируют от едва видимых невооруженным глазом повреждений до массивных, занимающих крупные участки целой доли. Как правило, инфаркты локализуются в периферических отделах легких и имеют форму пирамиды с вершиной, обращенной к воротам легкого. Во многих случаях окклюзированные сосуды локализуются в области ворот легких. ТЭЛА отличается от посмертного сгустка наличием в тромботических массах линий Зана (*см.* главу 4).

Классический инфаркт легкого является геморрагическим и на ранних стадиях имеет вид возвышающегося красно-синего участка (рис. 15.27). Как правило, прилегающая поверхность плевры покрыта фибринозным экссудатом. В течение 48 час идет процесс разрушения эритроцитов, зона инфаркта становится бледнее

РИС. 15.26 Большой седловидный тромбоэмбол из бедренной вены, обтурирующий левую и правую легочные артерии [предоставлено Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

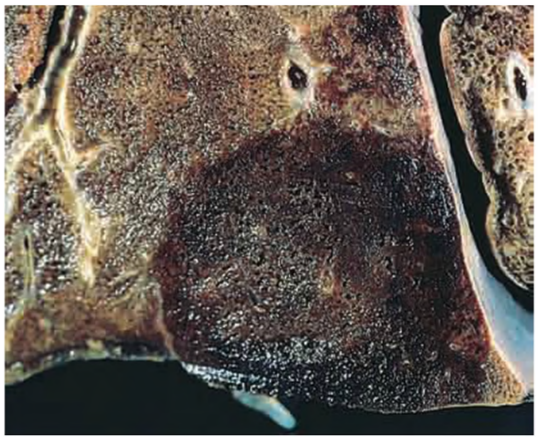


РИС. 15.27 Свежий, клиновидной формы геморрагический инфаркт легкого.

и в конечном итоге за счет отложений гемосидерина приобретает красно-коричневый цвет. Со временем участок некроза постепенно замещается (начиная с периферии инфаркта) волокнистой соединительной тканью серо-белого цвета. В результате на месте инфаркта формируется постинфарктный рубец. Гистологическим диагностическим признаком острого инфаркта легкого является наличие ишемического некроза в стенках альвеол, бронхиол и сосудов в сочетании с кровоизлиянием в том же участке легких. Если инфаркт вызван инфицированным тромбоэмболом, то морфология инфаркта изменяется за счет присоединения интенсивной нейтрофильной воспалительной реакции в участке некроза и кровоизлияния. Такие поражения называют *септическими инфарктами*, некоторые из них в дальнейшем трансформируются в абсцессы.

Клинические признаки. Одной из причин внезапной смерти является тромбоэмболия в области ствола легочной артерии и ее крупных ветвей. В таких случаях во время сердечно-легочной реанимации у пациента часто отмечают *электромеханическую диссоциацию*, т.е. на ЭКГ регистрируется сердечный ритм, но отсутствует пульс на периферических артериях, т.к. кровь не поступает в малый круг кровообращения. Если пациент выживает после массивной легочной эмболии, то клинические симптомы могут имитировать инфаркт миокарда: сильная боль в груди, одышка, шок, лихорадка и повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Легочные кровоизлияния при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии манифестируют только вре́менной болью в груди и кашлем. Инфаркты легких проявляются одышкой, тахипноэ, лихорадкой, болью в груди, кашлем, кровохарканьем. Фибринозный плеврит в участке инфаркта может проявляться шумом трения плевры.

Рентгенологическая симптоматика ТЭЛА разнообразна, однако в острейшей фазе какие-либо изменения часто отсутствуют. Как правило, инфаркт легкого выявляется через 12–36 час после его начала в виде *клиновидного инфильтрата*. Диагноз «тромбоэмболия легочной артерии» ставят, как правило, с помощью спиральной компьютерной томографической ангиографии. Редко нужны другие диагностические методы, например вентиляционно-перфузионное сканирование или легочная ангиография. Кроме того, тромбоз глубоких вен может быть диагностирован с помощью ультразвукового исследования. У молодых пациентов часто происходят контракция и фибринолиз эмбола. Нерассосавшиеся многочисленные небольшие эмболы с течением времени могут привести к ЛГ, легочному сосудистому склерозу, хроническому легочному сердцу. Важно, что тромбоэмболия мелких артерий может быть предвестником тромбоэмболии ствола и крупных ветвей легочной артерии. При наличии в анамнезе тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии вероятность развития повторной эмболии составляет 30%. Повторные эмболии могут привести к развитию ЛГ.

Профилактика ТЭЛА — основная клиническая проблема. Профилактические мероприятия заключаются в ранней активизации в послеоперационном и послеродовом периодах, применении компрессионного трикотажа для лежачих больных и назначении антикоагулянтов лицам с высоким риском тромбообразования. Иногда тяжелобольным выполняют перевязку нижней полой вены или используют кава-фильтр. Для лечения ТЭЛА обычно применяют антикоагулянты, назначению которых в некоторых случаях предшествует тромболизис.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Периферическое сосудистое сопротивление в легких невысоко, поэтому легочное артериальное давление составляет лишь 12–13% от системного артериального давления. Диагноз «легочная гипертензия» ставят, когда среднее легочное давление достигает 25% от системного артериального давления. Клиническая классификация ЛГ основана на общих характеристиках патофизиологических механизмов, клинических проявлениях и терапевтических возможностях: (1) артериальная ЛГ; (2) ЛГ в сочетании с болезнями левых отделов сердца; (3) ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией; (4) ЛГ вследствие хронического тромбоза и/или ТЭЛА; (5) другие варианты ЛГ [104].

ЛГ наиболее часто связана со структурными перестройками в сердечно-легочной системе, при которых увеличиваются объем и/или давление легочного кровотока, повышается легочное сосудистое сопротивление или возрастает сопротивление кровотока в левых отделах сердца. Эти перестройки являются следствием следующих заболеваний:

- *хронической обструктивной болезни легких*. У пациентов с этим заболеванием отмечаются гипоксия и разрушение легочной паренхимы, следовательно, уменьшается альвеолярный кровоток. Это приводит к увеличению артериального легочного сопротивления, а затем к повышению давления в легочной артерии;
- *врожденных или приобретенных болезней сердца*. ЛГ возникает у пациентов с митральным стенозом, например из-за увеличения давления в левом предсердии, что повышает легочное венозное давление и, следовательно, увеличивает давление в легочной артерии;

- *рецидивирующей ТЭЛА*. Пациенты с рецидивирующей ТЭЛА могут иметь ЛГ в основном из-за уменьшения функциональной площади легочного сосудистого русла, вызванного обтурирующими эмболами, что, в свою очередь, приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления;
- *заболеваний соединительной ткани*. Некоторые из этих заболеваний (особенно системный склероз) поражают артерии легких, что приводит к воспалению, фиброзу интимы, гипертрофии медии и ЛГ;
- *синдрома обструктивного апноэ во сне*. Это распространенное заболевание ассоциируется с ожирением и, как установлено в настоящее время, вносит значительный вклад в развитие ЛГ и легочного сердца.

В редких случаях ЛГ развивается спорадически. У таких пациентов все известные причины повышенного давления в легочной артерии исключены. Это заболевание называют *идиопатической легочной гипертензией*. Еще более редким заболеванием является *семейная легочная гипертензия с аутосомно-доминантным типом наследования*. В этих семьях присутствует неполная пенетрантность генов, но только в 10–20% случаев наблюдается развернутая клиническая картина болезни.

Патогенез. Как это часто бывает, многое о патогенезе ЛГ узнали, исследуя молекулярную основу семейной ЛГ. Эти исследования показали, что семейная ЛГ обусловлена мутациями гена *BMPR2*, кодирующего рецептор костного морфогенетического белка (BMP) 2-го типа [105]. Чтобы понять, как такие мутации приводят к ЛГ, рассмотрим сосудистую патологию при ЛГ и оценим физиологическую роль сигнального пути BMPR2.

ЛГ обусловлена обструкцией сосудов, вызванной пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных и других клеток интимы, что сопровождается концентрическим фиброзом интимы. Как BMPR2 приводит к этим изменениям?

BMPR2 — поверхностный клеточный белок, рецептор суперсемейства TGF-β. BMPR2 связывается с различными цитокинами, в т.ч. TGF-β, BMP, активином и ингибином. Первоначально сигнальный путь был описан в контексте роста костей, однако теперь стало известно, что взаимодействие BMP и BMPR2 играет важную роль в эмбриогенезе, апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток. Конкретные эффекты зависят от вида ткани и ее микросреды. В сосудистых гладкомышечных клетках сигнал BMPR2 вызывает торможение пролиферации и способствует апоптозу. Таким образом, при отсутствии такого сигнала можно ожидать увеличение выживаемости гладкомышечных клеток и их пролиферацию. В соответствии с этим инактивирующие герминогенные мутации гена *BMPR2* находят в 50% случаев семейной ЛГ и в 25% случаев спорадической ЛГ. Во многих семьях, даже без мутаций в кодирующих областях гена *BMPR2*, обнаружена связь с локусом *BMPR2* на хромосоме 2q33, что указывает на другие повреждения гена, такие как перестройки, делеции и инсерции.

Некоторые вопросы остаются без ответа. Во-первых, каким образом утрата одного аллеля гена *BMPR2* приводит к отсутствию его сигнала? Существует два возможных объяснения: мутация может действовать как доминантный негативный фактор (*см.* главу 5) или происходит утрата второго нормального аллеля, что приводит к утрате гомозиготности *BMPR2*. Это напоминает герминогенные мутации генов-супрессоров опухолей, приводящие к развитию неоплазий. Интересно, что в некоторых исследованиях сосудистых поражений наблюдали микросателлитную нестабильность в пролиферирующих эндотелиальных клетках. Это также может приводить к утрате нормального аллеля в клетках сосудистой стенки. Обратите внимание, что подобный механизм инактивирует рецепторы TGF-β в случае наследственного неполипозного рака толстой кишки (*см.* главы 7, 17). Второй вопрос, не имеющий ответа: почему болезнь фенотипически проявляется только у 10–20% лиц с мутациями *BMPR2*? Это указывает на существование *генов-модификаторов* и/или влияние *факторов окружающей среды*. Среди генов-модификаторов есть те, которые контролируют сосудистый тонус, в т.ч. гены простагландина I_2, эндотелинсинтетазы и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Какие факторы окружающей среды оказывают влияние на развитие ЛГ, остается неизвестным, вероятно, они вызывают дисфункцию вазорегуляторных механизмов. Была предложена двойная модель патогенеза, однако для развития болезни у людей с мутациями *BMPR2* должно быть сочетание генетических и внешних факторов (рис. 15.28).

При вторичной ЛГ возникает дисфункция эндотелия, которую инициируют повреждение эндотелия в артериовенозных шунтах, а также биохимические повреждения, вызванные отложениями фибрина при

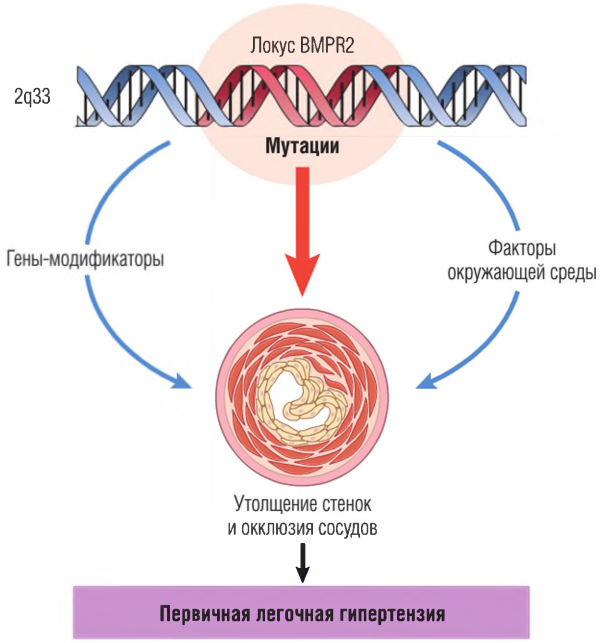


РИС. 15.28 Патогенез первичной легочной гипертензии (*см.* текст).

тромбоэмболии. Уменьшение выработки простагландина I_2, снижение синтеза оксида азота и увеличение секреции эндотелина могут способствовать вазоконстрикции ветвей легочной артерии. Кроме того, уменьшение выработки простагландина I_2 и оксида азота обусловливает адгезию тромбоцитов и их активацию. В результате активации эндотелиальные клетки (*см.* главу 11) становятся тромбогенными, что приводит к постоянному отложению фибрина. Наконец, синтез и секреция факторов роста и цитокинов индуцируют миграцию и репликацию гладкомышечных клеток и выработку ВКМ.

В патогенезе ЛГ у некоторых людей присутствует вазоспастический компонент. У таких больных после приема вазодилататоров периферическое легочное сосудистое сопротивление быстро снижается. Тем не менее есть сообщения о развитии ЛГ после применения тропического растения *Crotalaria spectabilis* (используют в медицине в качестве добавки в чай), препарата аминорекса (регулятора аппетита), фальсифицированного оливкового масла, препаратов для похудения фенфлурамина и фентермина [106]. Предположительно такие вещества действуют опосредованно (повышая экспрессию или активность транспортера серотонина).

Морфология. Некоторые патологические характеристики ЛГ присущи всем ее формам независимо от этиологии, например гипертрофия медии артерий мышечного и эластического типа, атеросклероз легочной артерии и ее основных ветвей, гипертрофия правого желудочка [107]. Наличие множества организованных или реканализированных тромбов свидетельствует о рецидивирующей ТЭЛА как о причине ЛГ, а сочетание тромбов с диффузным фиброзом легких, тяжелой эмфиземой или хроническим бронхитом указывает на наличие у пациента хронической гипоксии как инициирующего события тромбоэмболии. Сосудистые изменения могут касаться всего артериального дерева — от основных ветвей легочных артерий до артериол (рис. 15.29). В наиболее тяжелых случаях атеросклеротические бляшки образуются в легочной артерии и ее основных ветвях, как при системном атеросклерозе (но выражены в меньшей степени). Артериолы и мелкие артерии (40–300 мкм в диаметре) поражаются больше всех, что проявляется резким увеличением толщины их мышечной оболочки (*медиальной гипертрофией*) и фиброзом интимы. Иногда сужение просвета артериол и мелких артерий становится критическим. Наиболее тяжелые изменения в виде *плексиформных структур* обнаруживаются при идиопатической и семейной ЛГ, врожденных пороках сердца без лечения с формированием артериовенозных шунтов, а также при ЛГ, ассоциированной со злоупотреблением наркотическими средствами и ВИЧ-инфекцией. Плексиформные структуры состоят из пучков капилляров, формирующих сеть, которая окружает просветы расширенных и тонкостенных мелких артерий. Также могут присутствовать расширенные сосуды и признаки артериита. В отдельных случаях причиной ЛГ может быть обширная окклюзия вен фиброзной тканью [108].

Клинические признаки. Первичную (идиопатическую) ЛГ наиболее часто выявляют у женщин в возрасте 20–40 лет и иногда у детей младшего возраста.

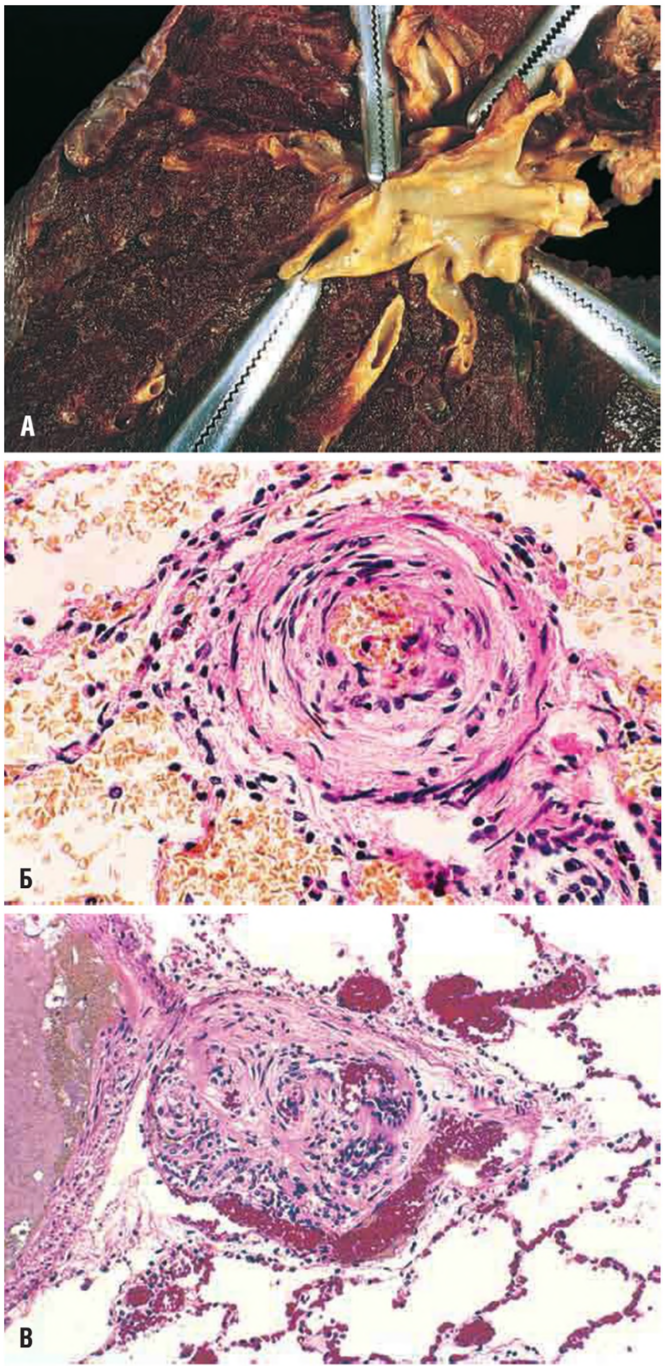


РИС. 15.29 Сосудистые изменения при легочной гипертензии. **(А)** Макроскопический вид атеросклеротической бляшки (обычно располагаются в крупных сосудах). **(Б)** Выраженная гипертрофия медии. **(В)** Плексиформные структуры, характерные для поражения мелких артерий при прогрессирующей легочной гипертензии.

Клинические признаки и симптомы всех форм ЛГ становятся очевидными только на поздних стадиях. В случаях первичной ЛГ основными клиническими симптомами являются одышка и утомляемость, а у некоторых пациентов — боль в груди по типу стенокардии. Со временем развиваются тяжелая дыхательная недостаточность, цианоз, гипертрофия правого желудочка. Летальный исход, как правило, наступает через

2–5 лет (80%) от правожелудочковой недостаточности (декомпенсация легочного сердца), часто в сочетании с ТЭЛА и пневмонией [109].

Обычные методы лечения (кислородная поддержка, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, дигоксин и диуретики) эффективны при краткосрочных курсах терапии [110]. Однако разработанные в последние годы методы лечения, в частности введение аналогов простагландина I_2, антагонистов эндотелиальных рецепторов, вдыхание монооксида азота и использование ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [111–113], позволили улучшить результаты терапии у многих пациентов. У некоторых пациентов возникает необходимость в трансплантации легких. Генная терапия, успешная в экспериментах на животных, в будущем станет доступной и для человека [114].

ЛЕГОЧНЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Легочное кровотечение является тяжелым осложнением некоторых интерстициальных заболеваний легких [115, 116]. Легочные геморрагические синдромы включают (рис. 15.30): (1) синдром Гудпасчера; (2) идиопатический гемосидероз легких; (3) геморрагии, связанные с васкулитами, такими как ангиит гиперчувствительности, гранулематоз Вегенера и СКВ (*см.* главу 11).

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера — редкое аутоиммунное заболевание, при котором происходит повреждение почек и легких циркулирующими аутоантителами к неколлагеновому домену α_3-цепи коллагена IV типа. Антитела инициируют воспалительную реакцию и разрушение базальной мембраны капилляров в почечных клубочках и альвеолах легких [117], способствуя развитию быстропрогрессирующего гломерулонефрита и некротизирующей геморрагической интерстициальной пневмонии. Синдром Гудпасчера в большинстве случаев наблюдается у подростков или у лиц в возрасте 20–30 лет. В отличие от многих других аутоиммунных заболеваний синдромом Гудпасчера страдают преимущественно мужчины. По данным одного исследования, 89% пациентов с синдромом Гудпасчера активно курят [118].

Патогенез. Иммунопатогенез и природа антигенов при синдроме Гудпасчера описаны в главе 20. Причина образования антител к базальной мембране до сих пор неизвестна. Поскольку эпитопы коллагена, вызывающие образование антиколлагеновых антител, обычно находятся внутри молекулы, предполагается, что некоторые факторы окружающей среды, например вирусные инфекции, углеводородные растворители, используемые в промышленности для сухой химической чистки, или курение, демаскируют эпитопы. Как и при других аутоиммунных нарушениях, генетическая предрасположенность выражается связью заболевания с определенными подтипами HLA (например, HLA-DRB1*1501 и HLA-DRB1*1502) [115].

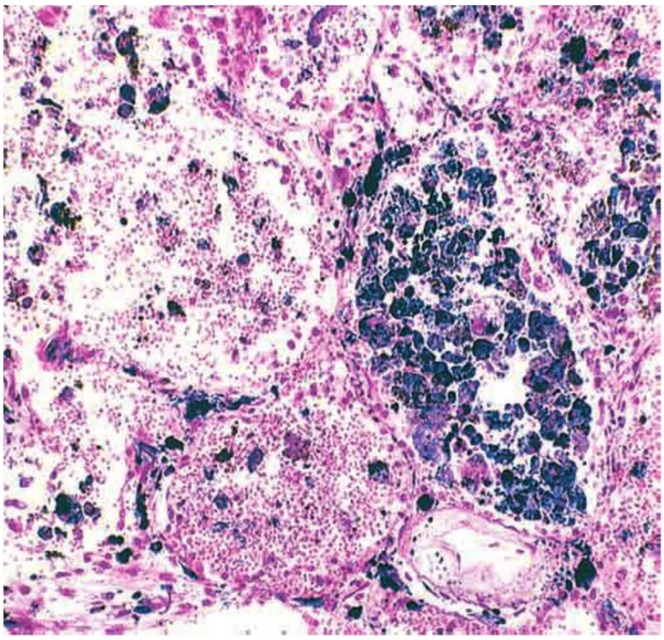


РИС. 15.30 Легочный геморрагический синдром. Свежие внутриальвеолярные кровоизлияния и макрофаги, нагруженные гемосидерином в результате предыдущих кровоизлияний (окрашивание берлинской лазурью).

Морфология. При классическом течении синдрома Гудпасчера макроскопически выявляют увеличение массы легких и красно-коричневые очаги уплотнения легочной ткани. Гистологически определяют очаги некроза альвеолярной стенки, связанные с внутриальвеолярными кровоизлияниями. Часто альвеолы содержат макрофаги, нагруженные гемосидерином (*см.* рис. 15.30). На поздних стадиях заболевания могут развиваться фиброз и утолщение альвеолярных стенок, гипертрофия пневмоцитов II типа и организация кровоизлияний в альвеолярных пространствах. Иммунофлуоресцентный анализ во многих случаях выявляет линейные отложения Ig вдоль базальных мембран альвеолярных стенок. Почки на ранних стадиях заболевания имеют характерные признаки очагового быстропрогрессирующего гломерулонефрита. Диагностическим признаком заболевания даже у больных без почечной патологии являются линейные отложения Ig и компонентов системы комплемента вдоль базальных мембран капилляров клубочков, обнаруживаемые при иммунофлуоресцентном анализе.

Клинические признаки. В большинстве случаев клиническими проявлениями заболевания на начальном этапе являются респираторные нарушения, главным образом кровохарканье. При рентгенографии выявляют очаги уплотнения легочной ткани. Вскоре присоединяются симптомы гломерулонефрита, который, в свою очередь, вызывает быстропрогрессирующую почечную недостаточность. Наиболее частой причиной смерти является уремия. В настоящее время исходы заболевания значительно улучшились благодаря применению *плазмафереза*. Эта процедура эффективна, поскольку позволяет удалять циркулирующие антитела к базальной мембране и химические медиаторы иммунного повреждения. Если одновременно прово-

дить иммуносупрессивную терапию, подавляющую дальнейшую продукцию антител, то уменьшается выраженность геморрагии в легких и гломерулонефрита.

Идиопатический гемосидероз легких

Идиопатический гемосидероз легких — редкое заболевание, которое характеризуется перемежающимися диффузными альвеолярными кровотечениями. В большинстве случаев идиопатический гемосидероз возникает у маленьких детей, но иногда болезнь наблюдается и у взрослых [119]. Заболевание, как правило, развивается постепенно и проявляется продуктивным кашлем, кровохарканьем, анемией и потерей массы тела на фоне формирования диффузных легочных инфильтратов, подобных таковым при синдроме Гудпасчера.

Этиология и патогенез заболевания не установлены, в сыворотке и тканях нет антител к базальной мембране. Тем не менее эффективность длительной иммуносупрессивной терапии преднизолоном и/или азатиоприном означает, что в патогенез нарушений капиллярного кровотока и последующего альвеолярного кровотечения может быть вовлечен иммунный механизм. Кроме того, длительное наблюдение пациентов показывает, что у некоторых из них возникают и другие иммунные нарушения [120].

Гранулематоз Вегенера

Это аутоиммунное заболевание наиболее часто протекает с поражением верхних дыхательных путей и/или легких. Основным симптомом гранулематоза Вегенера является кровохарканье. Особенности заболевания рассмотрены в главе 11, здесь достаточно подчеркнуть, что трансбронхиальная биопсия легкого не всегда позволяет поставить диагноз «гранулематоз Вегенера» в связи с тем, что такие характерные морфологические изменения, как некроз и гранулематозный васкулит, могут не оказаться в биоптате. Диагностически важным является обнаружение капиллярита и рассеянных гранулем нечеткой формы (в отличие от гранулем при саркоидозе, имеющих округлую форму и четко очерченные границы).

Легочные инфекции

Инфекции дыхательных путей — самые частые среди всех инфекций. В подавляющем большинстве случаев поражаются верхние дыхательные пути, в основном вирусами. Однако пневмонии, вызванные бактериями, вирусами, микоплазмами и грибами, по-прежнему занимают одно из ведущих мест по количеству заболевших и являются в США непосредственной причиной смерти в 15% летальных исходов [121]. В широком смысле пневмония — это любое воспаление легочной паренхимы.

Пневмония развивается, когда ослаблены местные защитные механизмы или снижена резистентность всего макроорганизма (*см.* главу 8). Факторы, влияющие на устойчивость макроорганизма в целом: наличие хронических заболеваний, иммунодефицит, лечение иммунодепрессантами и лейкопения. Нарушение местных защитных механизмов легких может быть обусловлено различными факторами:

- *потерей или подавлением кашлевого рефлекса* в результате комы, наркоза, нервно-мышечных расстройств, после приема лекарственных препаратов или из-за боли в груди. Может привести к аспирации желудочного содержимого;
- *повреждением мукоцилиарного аппарата* в целом или *нарушением функции ресничек* при генетических дефектах (например, первичной цилиарной дискинезии) либо за счет десквамации и замещения мерцательного эпителия в результате метаплазии под действием табачного дыма, вдыхания горячих или агрессивных газов, при вирусных заболеваниях;
- *накоплением секрета* при кистозном фиброзе или бронхиальной обструкции;
- *снижением фагоцитарной или бактерицидной активности альвеолярных макрофагов* под действием алкоголя, табачного дыма, при аноксии или кислородной интоксикации;
- *застоем и отеком* легких.

Дефекты врожденного иммунитета (в т.ч. нейтрофилов, а также дефекты системы комплемента) и гуморальный иммунодефицит, как правило, приводят к увеличению заболеваемости инфекциями, вызванными пиогенными бактериями. С другой стороны, клеточно-опосредованные иммунные дефекты (врожденные и приобретенные) приводят к увеличению внутриклеточных инфекций, вызванных такими микроорганизмами, как микобактерии и вирусы герпеса, а также микроорганизмами с очень низкой вирулентностью, например пневмоцистами (в частности, *P. jiroveci*).

Следует также указать на другие аспекты пневмоний. Во-первых, *один вид пневмонии иногда предрасполагает к развитию другого*, особенно у ослабленных больных. Например, наиболее распространенной причиной смерти во время эпидемий гриппа является присоединение бактериальной пневмонии к пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Во-вторых, несмотря на то что воротами инфекции для большинства пневмоний являются дыхательные пути, возможно также *гематогенное распространение возбудителя из одного органа в другие органы*, при этом вторичное инфицирование легких иногда сложно отличить от первичной пневмонии. Наконец, многие пациенты с хроническими заболеваниями заболевают пневмонией во время госпитализации (*внутрибольничная инфекция*). Бактерии, обычные для больничной среды, часто приобретают антибиотикорезистентность. Распространению бактерий способствуют инвазивные процедуры, например интубации и инъекции. Бактерии могут загрязнять оборудование, используемое в отделениях интенсивной терапии.

Пневмонии классифицируют по конкретному этиологическому агенту или, если возбудителя не удается выделить, по обстоятельствам, в которых происходит заражение. Последнее значительно сужает «список подозреваемых» для назначения эмпирической анти-

микробной терапии. Пневмония может возникать в различных клинических условиях, но вовлеченные в процесс патогены достаточно специфичны для каждой категории (табл. 15.8).

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ОСТРАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничные пневмонии могут быть бактериальными или вирусными. Часто бактериальная инфекция развивается вслед за вирусной инфекцией верхних дыхательных путей. Инвазия легочной паренхимы бактериями приводит к заполнению альвеол воспалительным экссудатом, что обусловливает уплотнение легочной ткани. Вид пневмонии определяют многие факторы: конкретный этиологический агент, реакция макроорганизма на возбудитель, степень распространения процесса. Предрасполагающими к острой пневмонии факторами являются детский и пожилой возраст, хронические заболевания (ХСН, ХОБЛ, сахарный диабет и др.), врожденный либо приобретенный иммунодефицит, снижение или отсутствие функции селезенки (серповидно-клеточная анемия и состояние после спленэктомии, повышающие риск заражения пациента инкапсулированными бактериями, например пневмококком).

ТАБЛИЦА 15.8 Виды пневмоний и их этиология

Внебольничная острая пневмония
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Staphylococcus aureus* *Legionella pneumophila* Энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*) и *Pseudomonas* spp.
Внебольничная атипичная пневмония
Mycoplasma pneumoniae *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* *Coxiella burnetii* Респираторный синцитиальный вирус, вирус парагриппа (у детей); вирусы гриппа A и B (у взрослых), аденовирус (военнослужащие), коронавирус, вызывающий ТОРС
Внутрибольничная приобретенная пневмония
Грамотрицательные бактерии, энтеробактерии (*Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) и *Pseudomonas* spp. *Staphylococcus aureus* (обычно пенициллинорезистентные)
Аспирационная пневмония
Анаэробная флора полости рта (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.), смешанная с аэробными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*)
Хроническая пневмония
Nocardia spp. *Actinomyces* spp. *Mycobacterium tuberculosis* и атипичные микобактерии, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*
Некротизирующая пневмония и абсцесс легких
Анаэробные бактерии (очень часто) совместно или без смешанной аэробной флоры *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, пневмококк 3-го типа (редко)
Пневмония у иммуносупрессивных пациентов
Цитомегаловирус *Pneumocystis jiroveci* *Mycobacterium avium-intracellulare* *Aspergillus* spp. *Candida* spp. Бактерии, вирусы и грибы, перечисленные выше

ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae, или *пневмококк*, — наиболее распространенный возбудитель внебольничной острой пневмонии. Исследование мазков мокроты, окрашенных по Граму, является важным методом диагностики острой пневмонии. Наличие многочисленных нейтрофилов, содержащих типичные грамположительные, ланцетовидной формы диплококки, подтверждает диагноз «пневмококковая пневмония». Однако следует помнить, что *S. pneumoniae* может быть частью нормальной эндогенной микрофлоры у 20% взрослых, следовательно, при данном методе исследования не исключены ложноположительные результаты. Выделение пневмококка из крови — более достоверный, но менее чувствительный метод (на ранней стадии заболевания только 20–30% пациентов имеют положительные культуры крови). Пациентам с высоким риском проводят вакцинацию пневмококковой вакциной, содержащей капсульные полисахариды из общих серотипов пневмококка.

Haemophilus influenzae

H. influenzae представляет собой плеоморфный, грамотрицательный микроорганизм, являющийся основной причиной жизнеугрожающих острых воспалений верхних дыхательных путей и менингита у детей младшего возраста. У взрослых этот возбудитель очень часто вызывает внебольничную острую пневмонию [122]. Данная бактерия повсеместно колонизирует слизистую глотки, где существует в двух формах: *инкапсулированной* (5%) и *неинкапсулированной* (95%).

Как правило, инкапсулированные формы за счет секреции ими антибиотика гемоцина убивают неинкапсулированные [123]. Существует 6 серотипов инкапсулированной формы *H. influenzae* (типы a–f). Серотип b, имеющий полирибозофосфатную капсулу, является наиболее частой причиной тяжелой инвазии. С началом рутинного использования конъюгированных вакцин против *H. influenzae* заболеваемость, вызванная серотипом b, значительно уменьшилась. В то же время количество случаев инфекции, вызванных неинкапсулированными формами *H. influenzae*, увеличивается. Также существуют другие формы вируса, обитающие на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и являющиеся причиной отитов (инфекция среднего уха), синуситов и бронхопневмонии.

Пили на поверхности *H. influenzae* опосредуют адгезию микроорганизмов к эпителию дыхательных путей

[124]. Кроме того, *H. influenzae* выделяют фактор, дезорганизующий движение ресничек, и протеазы, разрушающие IgA, являющиеся главными антителами, секретируемыми в дыхательных путях. Выживание *H. influenzae* в крови обусловлено наличием капсулы, которая, так же как у пневмококков, предотвращает опсонизацию вируса системой комплемента и фагоцитоз клетками организма-хозяина. Антитела к капсуле защищают организм-хозяин от инфекции *H. influenzae*, поэтому в вакцину против *H. influenzae*, используемую у детей, был включен капсульный полисахарид b.

Пневмония, вызванная *H. influenzae*, может развиться на фоне вирусной респираторной инфекции. Данное заболевание имеет высокую летальность и является педиатрической проблемой. Нисходящий ларинготрахеобронхит приводит к обструкции дыхательных путей, при этом мелкие бронхи обтурируются густым, богатым фибрином и полиморфно-ядерными лейкоцитами экссудатом, аналогичным тому, который наблюдается при пневмококковых пневмониях. Уплотнение легочной ткани обычно имеет дольковый, очаговый и пятнистый характер, но может приводить к очагово-сливным и долевым поражениям легких. До эры вакцинации инфекции *H. influenzae* часто становилась причиной гнойного менингита у детей до 5 лет. *H. influenzae* также причина острого гнойного конъюнктивита у детей (*«розовый глаз»*), а у ослабленных пациентов пожилого возраста может вызвать сепсис, эндокардит, пиелонефрит, холецистит, гнойный артрит. Кроме того, *H. influenzae* — наиболее частая бактериальная причина обострения ХОБЛ.

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis все чаще признают в качестве возбудителя бактериальной пневмонии, особенно у пожилых людей. Это вторая по частоте причина обострения ХОБЛ. *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* являются наиболее частыми возбудителями воспаления среднего уха у детей.

Staphylococcus aureus

S. aureus вызывает вторичную бактериальную пневмонию у детей и взрослых после перенесенных ими респираторных вирусных заболеваний (например, кори у детей и гриппа у детей и взрослых). Стафилококковая пневмония характеризуется высокой частотой осложнений, например развитием абсцесса легкого и эмпиемы плевры. Инъекционные наркоманы подвержены высокому риску развития стафилококковой пневмонии в сочетании с эндокардитом. Стафилококк также является причиной внутрибольничной пневмонии (*см.* далее).

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae — наиболее частый возбудитель пневмоний, вызванных грамотрицательными бактериями. При этом обычно поражаются ослабленные и истощенные люди, особенно хронические алкоголики. Характерно выделение густой желеобразной мокроты, с трудом отхаркиваемой пациентом, что обусловлено обильной продукцией микроорганизмом вязкого капсульного полисахарида.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa обычно вызывает внутрибольничные инфекции, особенно часто у пациентов с кистозным фиброзом. Кроме того, инфицирование *P. aeruginosa* наблюдается у пациентов с нейтропенией. Возбудитель имеет склонность к системной гематогенной инвазии. *Синегнойная септицемия* протекает молниеносно.

Legionella pneumophila

L. pneumophila — возбудитель *болезни легионеров* (*легионеллеза*) и *лихорадки Понтиак* (инфекции только верхних дыхательных путей). Этот микроорганизм обитает в искусственных водных средах, например в водоохладительных башнях и водопроводных трубах системы компрессорного водоснабжения. Заражение происходит либо при вдыхании воздуха, содержащего микроорганизмы, либо при использовании загрязненной воды.

Болезнь легионеров наблюдается у лиц, имеющих какие-либо провоцирующие факторы, например болезни сердца, почек, а также иммунологические и гематологические проблемы. Особенно восприимчивы пациенты после трансплантации органов. Заболевание может быть весьма серьезным, часто нужна госпитализация, а среди иммуносупрессивных пациентов летальность может достигать 50%. Быструю диагностику обеспечивает выявление антигенов *L. pneumophila* в моче или положительный тест с использованием флуоресцирующих антител при обработке образцов мокроты. «Золотым стандартом» диагностики остается выделение бактериальной культуры.

Морфология. Бактериальная пневмония имеет два варианта анатомической локализации: *очаговая бронхопневмония* и *долевая пневмония* (рис. 15.31). Наличие очагов уплотнения легочной ткани — основной признак бронхопневмонии (рис. 15.32), в то время как уплотнение с фибринозным экссудатом значительной части доли или целой доли легкого определяется как долевая пневмония (рис. 15.33). Эти классические виды бактериальной пневмонии до сих пор трудно разграничивать из-за вариабельности их проявлений. Очаги поражений могут сливаться, создавая практически полную

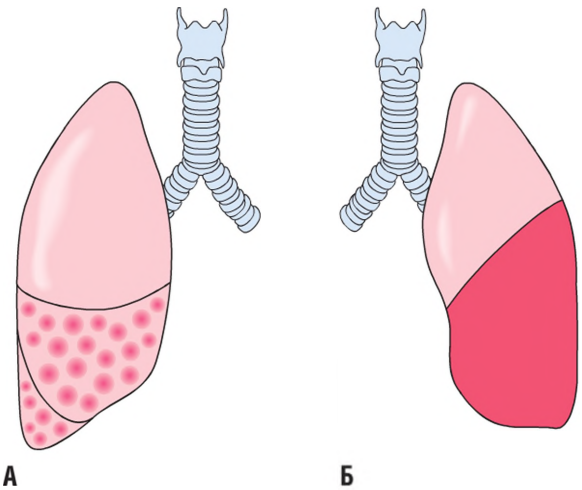


РИС. 15.31 **(А)** Бронхопневмония. **(Б)** Долевая пневмония.

РИС. 15.32 Бронхопневмония. При макроскопическом исследовании на поверхности разреза легкого видны очаги уплотнения легочной ткани (*стрелки*).

РИС. 15.33 Долевая пневмония (макропрепарат). Нижняя доля равномерно уплотнена (стадия серого опеченения).

консолидацию доли; и напротив, эффективная терапия антибиотиками для любой формы долевой пневмонии может ограничить размеры участков уплотнения. Кроме того, одни и те же микроорганизмы могут вызывать разные виды пневмонии в зависимости от восприимчивости пациента. Самыми важными с клинической точки зрения являются идентификация возбудителя и определение тяжести заболевания.

Классическая *долевая пневмония* имеет 4 стадии: (1) прилив; (2) красное опеченение; (3) серое опеченение; (4) разрешение. Антибиотикотерапия часто замедляет или останавливает прогрессирование заболевания. На *стадии прилива* легкое становится тяжелым, с большим количеством жидкости, и красным. При микроскопическом исследовании определяются полнокровие сосудов и накопление внутриальвеолярной жидкости с отдельными нейтрофильными лейкоцитами, часто с наличием многочисленных бактерий. *Стадия красного опеченения* характеризуется массивным сливным экссудатом, содержащим нейтрофилы, эритроциты, фибрин и заполняющим альвеолярные пространства (рис. 15.34А). При макроскопическом исследовании доля легкого имеет красный цвет, становится безвоздушной и плотной, по консистенции сравнимой с консистенцией печени, что нашло отражение в названии этой стадии. *Стадия серого опеченения* наступает после прогрессирующего распада эритроцитов и накопления фибринозно-гнойного экссудата (*см.* рис. 15.34Б). На этой стадии доля легкого имеет серовато-коричневый цвет и сухую поверхность на разрезе. В *стадии разрешения* густой экссудат в альвеолярных пространствах подвергается прогрессирующему ферментативному расщеплению с образованием гранулированного полужидкого детрита, который рассасывается после поглощения его макрофагами или организуется за счет прорастающих в него фибробластов (*см.* рис. 15.34В). Фибринозный плеврит является проявлением долевой пневмонии, часто наблюдается на ее ранних стадиях и тоже может регрессировать. Однако нередко происходит организация внутриплеврального экссудата с формированием очагов склероза или плевральных спаек.

Бронхопневмония представляет собой скопление очагов острого гнойного воспаления легочной паренхимы. Эти очаги могут быть неоднородными в пределах одной доли или нескольких долей (чаще) и двухсторонними. Особенно часто локализуются в базальных сегментах из-за скопления секрета в нижних отделах легких. При макроскопическом исследовании очаги имеют плотную консистенцию, гранулированную поверхность, цвет от серо-красного до желтого, нечетко выраженные края и слегка возвышаются над поверхностью разреза (*см.* рис. 15.32). При гистологическом исследовании обнаруживают экссудат, как правило богатый нейтрофилами, который заполняет бронхи, бронхиолы, альвеолярные и прилегающие пространства легочной паренхимы (*см.* рис. 15.34А).

Осложнения пневмонии: (1) *разрушение тканей и некроз* (формируется абсцесс, особенно часто при пневмококковой пневмонии, вызванной пневмококком 3-го типа или клебсиеллой); (2) *распространение инфекции в плевральную полость* (внутри плевральной полости скапливается фибринозно-гнойный экссудат и развивается эмпиема плевры); (3) *бактериемия* (распространение возбудителя с гнойным поражением клапанов сердца, перикарда, головного мозга, почек, селезенки или суставов).

Клинические признаки. Внебольничная острая пневмония характеризуется острым началом с лихорадкой, ознобом и продуктивным кашлем с выделением слизисто-гнойной мокроты; иногда наблюдается кровохарканье. При фибринозно-гнойном плеврите возникает острая боль на стороне поражения и выслуши-

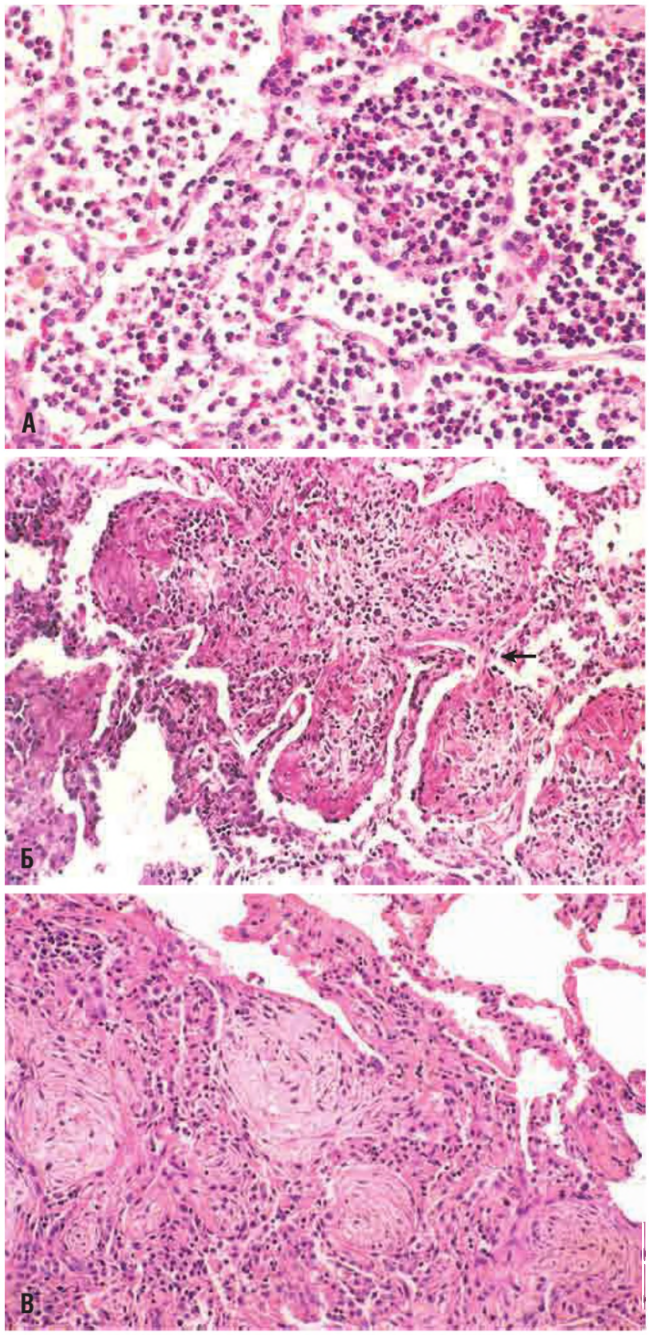


РИС. 15.34 Долевая пневмония. **(А)** Стадия красного опеченения. Полнокровие капилляров альвеолярной стенки и обширный нейтрофильный экссудат в просвете альвеол соответствуют ранней фазе стадии красного опеченения. Фибриновая сеть еще не сформирована. **(Б)** Стадия серого опеченения. Ранняя организация внутриальвеолярного фибринозно-гнойного экссудата с распространением через поры Кона (*стрелка*). **(В)** Прогрессирующая организация долевой пневмонии с формированием фибромиксоидной ткани, интенсивно инфильтрированной макрофагами и фибробластами.

вается шум трения плевры. При долевой пневмонии на рентгенограмме затемнена вся доля легкого, в то время как при бронхопневмонии обнаруживают очаговое затемнение.

Широкое применение антибиотиков заметно изменило клиническую картину. У пациентов в течение 48–72 час после начала приема антибиотиков температура тела может уже не повышаться, но присутствуют другие клинические признаки пневмонии. Идентификация микроорганизма и определение его чувствительности к антибиотикам — краеугольный камень терапии. У менее 10% пациентов пневмония достаточно тяжелая, что служит основанием для их госпитализации. В большинстве случаев тяжелой пневмонии летальный исход наступает из-за таких осложнений, как эмпиема, менингит, эндокардит, перикардит. Летальные исходы в основном наблюдаются у ослабленных пациентов, а также хронических алкоголиков.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ АТИПИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Термин «первичная атипичная пневмония» сначала относился к острым лихорадочным респираторным заболеваниям, характеризующимся неоднородными воспалительными изменениями в легких, в основном в области альвеолярных стенок и легочного интерстиция. Слово «атипичная» означает наличие умеренного количества мокроты, отсутствие физикальных признаков уплотнения легочной ткани, а также умеренное повышение количества лейкоцитов и отсутствие альвеолярного экссудата.

Атипичную пневмонию вызывают различные микроорганизмы, чаще всего — *M. pneumoniae*. Микоплазменные инфекции распространены в основном среди детей и молодых людей. Эти инфекции спорадические и могут вызывать местные эпидемии в закрытых сообществах (в детских учреждениях, на военных базах и в тюрьмах). Другие этиологические агенты атипичных пневмоний — *вирусы*, в т.ч. вирусы гриппа А и В, респираторный синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, аденовирус, риновирусы, вирус кори и ветряной оспы, *C. pneumoniae, C. burnetii* (лихорадка Ку) [124, 125]. В некоторых случаях причину заболевания установить не удается. Любой из этих возбудителей способен вызвать как легкую форму инфекции с поражением верхних дыхательных путей (протекающую как острое респираторное заболевание), так и тяжелую форму с поражением нижних дыхательных путей. К факторам, утяжеляющим инфекцию, относят пожилой и детский возраст, недоедание, алкоголизм, наличие тяжелых системных заболеваний.

Общим патогенетическим механизмом является фиксация микроорганизмов к эпителию верхних дыхательных путей с последующими воспалительной реакцией и некрозом клеток. При распространении процесса на альвеолы, как правило, начинается интерстициальное воспаление, а также скопление воспалительного экссудата в альвеолярных пространствах. Такие изменения на рентгенограммах грудной клетки можно ошибочно интерпретировать как бактериальную пневмонию. Повреждение и слущивание эпителия дыхательных путей нарушает работу мукоцилиарного аппарата и предрасполагает к вторичным бактериальным инфекциям.

Морфология. По существу все возбудители вызывают сходные морфологические изменения в легких. Это могут быть весьма неоднородные двухсторонние или

односторонние поражения целых долей. Пораженные участки обычно полнокровны и имеют красновато-синий цвет. Плевра гладкая, плеврит или плевральные выпоты встречаются редко.

Гистологические изменения зависят от тяжести заболевания. Преобладает интерстициальный характер воспалительной реакции с преимущественной локализацией воспалительного инфильтрата в стенках альвеол. Альвеолярные стенки расширяются из-за отека и воспалительного инфильтрата, состоящего из мононуклеарных клеток — лимфоцитов, макрофагов, а иногда и плазматических клеток. В острой фазе могут присутствовать нейтрофилы. Иногда внутри альвеол экссудат отсутствует, но накапливаются белковый материал и клеточный инфильтрат. При ОРДС, возникающем как осложнение пневмонии, формируются гиалиновые мембраны, которые выстилают стенки альвеол (*см.* рис. 15.3). После купирования воспаления структура легких восстанавливается.

Присоединение бактериальной инфекции изменяет гистологическую картину, вызывая бронхит, язвенный бронхиолит и бактериальную пневмонию. Некоторые вирусы, например вирусы *herpes zoster*, *varicella zoster* и аденовирус, могут вызвать острое воспаление легочной ткани и некроз бронхиального и альвеолярного эпителия. Характерные цитопатические эффекты вирусов описаны в главе 8.

Клинические признаки. Клиническое течение атипичной пневмонии очень разнообразно. Во многих случаях она маскируется под тяжелую инфекцию верхних дыхательных путей или острое респираторное заболевание. Даже морфологически выраженное заболевание не всегда имеет местную симптоматику. Например, кашель может отсутствовать, а из основных симптомов могут быть только лихорадка, головная и мышечная боль. Стертая симптоматика и скудные физикальные данные обусловлены особенностями расположения очагов отека и экссудации.

Типичная спорадическая форма заболевания характеризуется мягким течением и летальностью менее 1%. Интерстициальная пневмония, однако, может протекать в виде эпидемии (и пандемии) с увеличением тяжести заболевания и летальности (например, пандемия гриппа 1918 г., унесшая жизни 20–40 млн человек во всем мире, так называемая *испанка*). При таких обстоятельствах происходит активизация вторичной стафилококковой или стрептококковой бактериальной инфекции.

Грипп

Геном вируса гриппа состоит из 8 спиралей одноцепочечной РНК, каждая из которых кодирует один ген и связана с нуклеопротеином, определяющим тип вируса гриппа (A, B или C). Сферическая поверхность вируса гриппа образована липидным бислоем, содержащим вирусный гемагглютинин и нейраминидазу, которые определяют подтип вируса (H1–H3, N1 или N2). Антитела к гемагглютинину и нейраминидазе предотвращают и смягчают, соответственно, развитие и течение инфекции, вызванной вирусом гриппа. За течение первичной инфекции гриппа ответственны два механизма: (1) действие цитотоксических Т-клеток-киллеров; (2) воздействие внутриклеточного антигриппозного белка (Mx1), который индуцируется в макрофагах под действием цитокинов INF-α и INF-β [126].

Вирус гриппа А инфицирует людей, свиней, лошадей и птиц и является основной причиной пандемий и эпидемий гриппа. В настоящее время во всем мире преобладает один из подтипов вируса гриппа А [127]. Эпидемии гриппа возникают вследствие новых мутаций генов гемагглютинина и нейраминидазы, что позволяет вирусу уклониться от воздействия большинства антител организма-хозяина (*антигенный дрейф*). Пандемии, которые протекают дольше и охватывают значительно большие территории, чем эпидемии, возникают, когда и гемагглютинин, и нейраминидаза заменяются в результате рекомбинации сегментов РНК вируса гриппа аналогичными участками РНК вирусов животных (*антигенное переключение*), что делает всех людей восприимчивыми к новому вирусу гриппа. Анализ с помощью ПЦР вируса гриппа, выделенного из легких солдат, умерших во время пандемии гриппа в 1918 г., позволил выявить вирус свиного гриппа, принадлежащий к тому же семейству вирусов гриппа, который вызывает заболевания и сегодня [128]. Современные противовирусные препараты эффективны против рекомбинантных вирусов гриппа, имеющих гемагглютинин, нейраминидазу и матричные гены, выделенные в 1918 г. [129].

Вирусы гриппа В и С, у которых не обнаружены антигенный дрейф и антигенное переключение, инфицируют детей (у детей вырабатываются антитела, препятствующие реинфекции). Изредка вирус гриппа вызывает интерстициальный миокардит, или синдром Рейе (после терапии ацетилсалициловой кислотой) (*см.* главу 18).

Возбудителями птичьего гриппа являются штаммы вируса, которые прежде всего инфицируют птиц. Один из таких штаммов — H5N1, который представляет собой большую опасность для человека: инфекция часто является фатальной (≈ 60%). С 2003 г. вирус начал распространяться по всему миру среди диких и домашних птиц, а к осени 2008 г. ВОЗ были зарегистрированы 387 случаев инфицирования людей вирусом гриппа H5N1. Почти все эти случаи были обусловлены тесным контактом с домашними птицами. У человека вирус способен вызывать распространенные поражения, т.е. инфекция не ограничивается легкими. Тропизм вируса гриппа H5N1 к тканям обусловлен необычным строением вирусного гемагглютинина. При попадании вируса в клетку происходит расщепление вирусного гемагглютинина протеазами организма-хозяина. Гемагглютинин вируса гриппа H5N1 (и других высокопатогенных вирусов гриппа) необычен тем, что может быть расщеплен протеазами в любой ткани и любом органе в организме человека, в то время как гемагглютинин менее вирулентных вирусов гриппа расщепляют протеазы только некоторых органов человека, в т.ч. легких. У большинства пациентов с инфекцией H5N1 развивается пневмония. К счастью, механизм передачи современного вируса H5N1 неустойчивый, однако если произойдет антигенная рекомбинация между вирусом

гриппа H5N1 и штаммами вируса гриппа, заразного для человека, и передача вируса от человека к человеку станет устойчивой, это может привести к пандемии, подобной пандемии гриппа в 1918 г. Возможность такого развития событий подтолкнула ученых к разработке вакцины [130].

Морфология. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей характеризуются гиперемией слизистой оболочки и отеком с преимущественно лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией подслизистой оболочки, что сопровождается гиперпродукцией слизи. Отек слизистой и образование экссудата могут распространиться на носовую полость, придаточные пазухи носа и евстахиевы трубы и способствовать присоединению гнойной бактериальной инфекции. У детей часто наблюдается вирус-индуцированный тонзиллит с гиперплазией лимфоидной ткани кольца Вальдейера, хотя лимфоидная гиперплазия обычно не связана с нагноением или абсцессом, как это бывает, например, при стрептококковой или стафилококковой инфекции.

При *ларинготрахеобронхите* и *бронхиолите* отмечаются отек голосовых связок и выраженная экссудация с гиперпродукцией слизи. Нарушение бронхоцилиарной функции становится благоприятным фоном для вторичной бактериальной суперинфекции с выраженным нагноением. Обструкция дыхательных путей малого диаметра может привести к очаговому ателектазу легких. В более тяжелых случаях происходит обтурация бронхов и бронхиол клеточным детритом, фибрином и воспалительным экссудатом. При длительном течении процесса формируются экссудат и фиброз, что в результате приводит к развитию облитерирующего бронхиолита и персистирующему повреждению легких.

Метапневмовирус человека

Метапневмовирус человека, относящийся к семейству парамиксовирусов, был выявлен в 2001 г. Он ассоциируется с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, чаще у детей раннего возраста, пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом.

Метапневмовирус человека может вызывать серьезные инфекции, например бронхит и пневмонию, и является причиной 5–10% госпитализаций и 12–20% обращений в поликлиники по поводу острых инфекций дыхательных путей. Такие инфекции клинически не отличаются от тех, которые вызваны респираторным синцитиальным вирусом. Первичное инфицирование метапневмовирусом человека происходит в раннем детстве, повторные инфекции регистрируют в течение всей жизни, особенно в пожилом возрасте.

Молекулярные методы, например ПЦР с обратной транскриптазой, являются предпочтительным диагностическим методом из-за неудовлетворительного роста бактерий в культуре.

До сих пор нет введенных в широкую клиническую практику методов лечения инфекции, вызванной метапневмовирусом человека, хотя препарат рибавирин проявляет активность как *in vitro*, так и на животных моделях. Живые ослабленные вакцины, произведенные на основе генетически измененных вирусов, также показали хорошую эффективность на животных [131].

Тяжелый острый респираторный синдром

Случаи тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) впервые были зарегистрированы в ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун, затем крупные вспышки инфекции произошли в Гонконге, на Тайване, в Сингапуре, Вьетнаме и Торонто [132]. Передвижение людей между континентами явно способствовало распространению этой пандемии. Между осенью 2002 г. и весной 2003 г. было зарегистрировано более 8000 случаев ТОРС, в т.ч. 774 случая с летальным исходом. Пандемия была остановлена отчасти благодаря мерам общественного здравоохранения. Последним случаем ТОРС была лабораторно-ассоциированная инфекция, о которой было сообщено в апреле 2004 г. [125].

После инкубационного периода, длительность которого составляет от 2 до 10 дней, проявляются первые симптомы ТОРС: сухой кашель, недомогание, миалгия, лихорадка, озноб. У 30–35% пациентов состояние со временем улучшается и инфекция разрешается, но у остальных пациентов респираторное заболевание прогрессирует, сопровождаясь одышкой, тахипноэ и плевритом. Почти 10% пациентов умирают от данной болезни, для которой не существует специального лечения.

Причина ≈ 35% инфекций верхних дыхательных путей — коронавирусы. Однако вирус, вызывающий ТОРС, отличается от известных коронавирусов тем, что поражает нижние дыхательные пути и распространяется по всему организму. Вирусом, вызывающим ТОРС, человек впервые был инфицирован, по всей видимости, при контакте с дикими малайскими пальмовыми куницами, которых употребляют в пищу в Китае. Последующие случаи инфицирования были следствием передачи возбудителя от человека к человеку воздушно-капельным путем, хотя в некоторых случаях, возможно, был контакт с фекалиями.

ТОРС диагностируют после обнаружения вируса с помощью ПЦР или выявления антител к вирусу. Вирусная нагрузка (показатель содержания вируса в организме человека) достигает пика через 10 дней после инфицирования. Для выявления вируса необходимы исследования различных образцов материала (из дыхательных путей, крови и стула), собранных в течение нескольких дней. Обнаружение антител, специфичных для вируса, вызывающего ТОРС, является очень чувствительным и специфичным тестом, однако пациенты могут не иметь регистрируемого современными методами уровня гуморального иммунного ответа вплоть до 28 дней после инфицирования.

Патофизиология ТОРС не изучена. Неизвестно, как вирус перешел от животных к человеку. Большинство коронавирусов человека в отличие от вирусов диких животных имеют 29-нуклеотидную делецию в РНК, что может повысить вирулентность и патогенность вируса. У пациентов, умерших от ТОРС, в легких обнаруживают диффузное альвеолярное повреждение и многоядерные гигантские клетки. Коронавирусы можно увидеть в пневмоцитах с помощью электронной микроскопии.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония — это легочная инфекция, приобретенная во время пребывания в больнице. Причиной внутрибольничной пневмонии могут быть следующие факторы: наличие у больного тяжелого основного заболевания, снижение иммунитета, длительная терапия антибиотиками и использование инвазивных устройств, в частности внутрисосудистых катетеров. Пациенты на искусственной вентиляции легких подвергаются особенно высокому риску. Внутрибольничные инфекции, присоединившиеся к основному заболеванию (по поводу которого произошла госпитализация), часто являются серьезными и угрожающими жизни осложнениями. Грамотрицательные палочки (энтеробактерии и синегнойная палочка) и золотистый стафилококк — наиболее распространенные возбудители внутрибольничной пневмонии, пневмококк не является основным патогеном внутрибольничной пневмонии.

АСПИРАЦИОННАЯ ПНЕВМОНИЯ

Аспирационная пневмония возникает у ослабленных больных и у тех, кто аспирировал содержимое желудка, находясь в бессознательном состоянии (например, после инсульта) или после многократной рвоты. Эти пациенты имеют аномальные рвотный и глотательный рефлексы, которые предрасполагают к аспирации содержимого желудка. Аспирационная пневмония является результатом химического повреждения ткани легких (кислотой желудочного сока) и бактериальной инфекции (микрофлоры полости рта). Как правило, в культуре определяются несколько микроорганизмов, чаще аэробы, чем анаэробы. Этот тип пневмонии обычно сопровождается некрозом легочной ткани, отличается молниеносным течением и является частой причиной смерти. Частое осложнение аспирационной пневмонии — абсцесс легких.

АБСЦЕСС ЛЕГКИХ

Термином «абсцесс легких» описывают локальный гнойный процесс в легких, характеризующийся некрозом легочной ткани. Важную роль в развитии абсцесса легких играют ротоглоточные хирургические процедуры, синусно-бронхиальные инфекции, одонтогенный сепсис и бронхоэктазы.

Этиология и патогенез. При определенных обстоятельствах абсцесс легких может вызывать любой патоген. Наиболее часто это моноинфекции аэробных и анаэробных стрептококков, золотистого стафилококка, а также различных грамотрицательных микроорганизмов. Смешанные инфекции обычно наблюдаются при вдыхании инородных предметов [133]. Анаэробные микроорганизмы, в норме присутствующие в полости рта, в т.ч. родов *Bacteroides, Fusobacterium* и *Peptococcus*, обнаруживают в 60% случаев.

Причины попадания болезнетворных микроорганизмов в легкие:

- *аспирация инфекционного материала* (наиболее частая причина). Это особенно часто происходит в стадии острого алкогольного отравления, во время глубокого наркоза, при коме, синусите, одонтогенном сепсисе и общем истощении организма с нарушением кашлевого рефлекса;
- *предшествующая первичная инфекция легких*. Образование абсцесса в исходе пневмонии, как правило, связано с золотистым стафилококком, *K. pneumoniae* и пневмококком 3-го типа. К группе повышенного риска относятся пациенты после пересадки органов и с иммуносупрессией;
- *септическая эмболия*. При наличии тромбофлебита любого отдела системного венозного кровообращения или при инфекционном эндокардите (с вегетациями) правых отделов сердца в легкие попадает инфицированный тромбоэмбол;
- *неоплазия*. Вторичная инфекция особенно часто наблюдается при обструкции бронхолегочного сегмента первичным или вторичным злокачественным новообразованием (*постобструктивная пневмония*);
- *другие причины*. Проникающая травма легких, распространение инфекции от соседних органов (например, при наличии нагноения в пищеводе, позвоночнике, поддиафрагмальном пространстве или плевральной полости) и гематогенное обсеменение легких пиогенными микроорганизмами.

Иногда все эти варианты исключены и нет ни одной причины для формирования абсцесса, в таких случаях говорят о *первичном криптогенном абсцессе легкого*.

Морфология. Размеры абсцессов варьируют от нескольких миллиметров до полостей размером 5–6 см. Абсцессы могут поражать любую часть легких, могут быть единичными или множественными. Абсцессы легких, обусловленные аспирацией, чаще локализуются в правом легком (из-за более вертикально расположенного правого главного бронха) и чаще бывают одиночными. Абсцессы, которые развиваются на фоне пневмонии или бронхоэктазов, как правило, множественные, базальные и диффузно рассеяны. Эмболические и септикопиемические абсцессы многочисленны и могут локализоваться в любой части легких.

Полость абсцесса может быть заполнена только гнойным детритом, но если полость связана с дыхательными путями, то экссудат может частично дренироваться, тогда абсцесс будет содержать и воздух. Содержимое абсцессов может подвергаться вторичному инфицированию сапрофитной флорой. Процесс нагноения приводит к формированию больших, зловонных, зеленовато-черных, многоячеистых полостей с плохой демаркацией — *гангрены легкого*. Определяющим гистологическим признаком всех абсцессов легких является *разрушение легочной паренхимы в центре кавитации* (рис. 15.35). В хронических случаях значительная пролиферация фибробластов приводит к формированию фиброзной стенки абсцесса.

Клинические признаки. Клинические проявления абсцессов легких разнообразны: лихорадка, кашель с большим количеством зловонной гнойной или кровавой мокроты, боль в груди и снижение массы тела. Утолщение концевых фаланг пальцев нижних и верх-

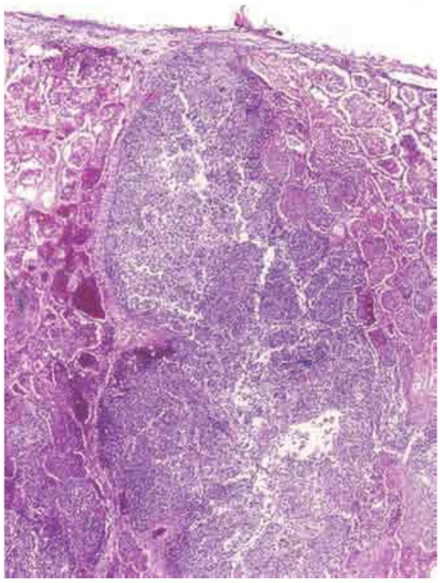


РИС. 15.35 Абсцесс легкого с полным разрушением ткани в очаге поражения (в центре).

них конечностей (симптом «барабанных палочек») может появиться в течение нескольких недель после начала абсцедирования. Абсцесс, подозреваемый на основании клинических данных, необходимо подтвердить рентгенологически. Если абсцесс обнаруживают у пожилых людей, важно исключить карциному, поскольку она присутствует в 10–15% случаев.

Эволюция абсцессов вариабельна. На фоне антимикробной терапии процесс имеет склонность к разрешению с формированием рубца. К осложнениям относят распространение инфекции в плевральную полость, кровотечение, развитие абсцессов головного мозга, менингит в случае септической эмболии и вторичный амилоидоз типа АА (редко).

ХРОНИЧЕСКАЯ ПНЕВМОНИЯ

Хроническая пневмония чаще представляет собой очаговое поражение легочной ткани у иммунокомпетентных пациентов (с вовлечением регионарных лимфатических узлов или без вовлечения). Как правило, воспалительная реакция является гранулематозной и вызвана бактериями (например, *M. tuberculosis*) или грибами (например, *H. capsulatum*). Туберкулез легких и других органов описан в главе 8, здесь будут обсуждены хронические пневмонии, вызванные грибами.

Гистоплазмоз, бластомикоз и *кокцидиомикоз* обсуждаются совместно, поскольку они: (1) относятся к гранулематозным заболеваниям легких, похожим на туберкулез; (2) вызваны грибами, имеющими термический диморфизм (при температуре окружающей среды растут как гифы, которые производят споры, а при температуре тела растут как дрожжи — в виде шариков или эллипсов); (3) каждый вид гриба распространен в определенном географическом регионе: вдоль рек Огайо и Миссисипи и в Карибском бассейне (*H. capsulatum*), в центре и на юго-востоке США (*B. dermatitidis*), на юго-западе и западе США и в Мексике (*C. immitis*).

Гистоплазмоз

Инфицирование *H. capsulatum* происходит при вдыхании частиц пыли из почвы, загрязненной пометом птиц или летучих мышей. Частицы пыли содержат малые споры (микроконидии) инфекционной формы гриба. *H. capsulatum*, как и *M. tuberculosis*, является внутриклеточным паразитом макрофагов. Клинические проявления и морфологические изменения при гистоплазмозе поразительно похожи на те, которые наблюдаются при туберкулезе, а именно: (1) ограниченные и часто латентные участки поражения легочной паренхимы, которые на рентгенограмме грудной клетки проявляются солитарными узлами; (2) хроническое, прогрессирующее, развивающееся вторично заболевание легких, локализующееся в области верхушек легких и клинически проявляющееся кашлем, лихорадкой и повышенным потоотделением ночью; (3) локализованные внелегочные поражения, в т.ч. средостения, надпочечников, печени или мозговых оболочек; (4) широко диссеминированное заболевание у пациентов с иммунодефицитом.

Патогенез гистоплазмоза до конца не изучен. Известно, что основным объектом инфекции являются макрофаги. Макрофаги после опсонизации антител с *H. capsulatum* фагоцитируют их. *H. capsulatum* размножается в фагосомах и лизирует клетку организма-хозяина. *H. capsulatum* контролируют хелперные Т-клетки, которые распознают антигены клеточной стенки грибов и белки теплового шока, а затем выделяют INF-γ, активирующий макрофаги для разрушения внутриклеточного паразита. Кроме того, присутствие *H. capsulatum* вызывает секрецию макрофагами TNF, что приводит к рекрутированию и стимулированию других макрофагов на уничтожение *H. capsulatum*. Пациенты с дефицитом клеточного иммунитета страдают диссеминированной формой инфекции.

Морфология. При гистоплазмозе в легких исходно здоровых взрослых людей появляются эпителиоидно-клеточные гранулемы, которые, как правило, подвергаются казеозному некрозу и сливаются между собой, в результате формируются большие очаги уплотнения легочной паренхимы или полости с полужидким содержимым (у пациентов с ХОБЛ). Спонтанно или после терапии эти участки подвергаются фиброзированию и кальцинозу и внешне напоминают годичные кольца дерева (рис. 15.36А). Дифференциальная диагностика с туберкулезом, саркоидозом и кокцидиомикозом базируется на определении при гистологическом исследовании тонкостенных дрожжевых микроорганизмов размером 3–5 мкм, которые могут сохраняться в тканях в течение многих лет.

При *молниеносном диссеминированном гистоплазмозе*, который развивается у лиц с ослабленным иммунитетом, эпителиоидно-клеточные гранулемы не формируются. Вместо этого во всех тканях и органах появляются очаговые скопления мононуклеарных фагоцитов, заполненных грибами (*см.* рис. 15.36Б).

Диагноз «гистоплазмоз» устанавливают с помощью выращивания культуры или после идентификации гриба в пораженных тканях. Кроме того, доступны серологические тесты на антитела и антигены пара-

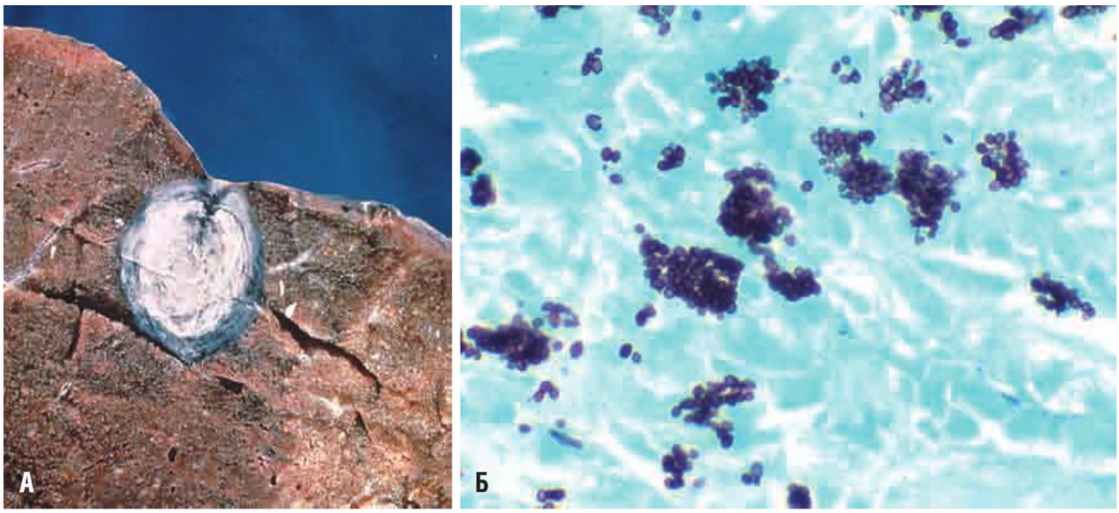


РИС. 15.36 Гистоплазмоз. **(А)** Слоистая гранулема при гистоплазмозе. **(Б)** *Histoplasma capsulatum* заполняет цитоплазму фагоцитов при молниеносном диссеминированном гистоплазмозе легких (импрегнация серебром).

зита. Обнаружение антигена в жидкостях организма является диагностическим признаком ранней стадии заболевания, поскольку антитела формируются от 2 до 6 нед после инфицирования [134].

Бластомикоз

B. dermatitidis — почвенный диморфный гриб, монокультуру которого выделить очень трудно. Бластомикозом болеют люди, живущие или посещающие центральную и юго-восточную части США. Инфекция также распространена в Канаде, Мексике, на Ближнем Востоке, в Африке и Индии. Существуют 3 клинические формы бластомикоза: (1) легочный бластомикоз; (2) диссеминированный бластомикоз; (3) первичная кожная форма (встречается редко), возникающая в результате прямого проникновения гриба в кожу. Легочный бластомикоз часто имеет внезапное начало и следующие клинические симптомы: кашель, головная боль, боль в груди и животе, потеря массы тела, лихорадка, повышенное потоотделение ночью, озноб и анорексия. На рентгенограммах определяются большие очаги уплотнения паренхимы легких, множественные инфильтраты в пределах одной доли, инфильтраты в области ворот легких, множественные узелковые, или милиарные, инфильтраты. Чаще всего поражаются верхние доли. Процесс может купироваться самостоятельно, персистировать или прогрессировать в хроническое заболевание.

Морфология. У иммунокомпетентного пациента поражения легких при бластомикозе представлены гнойными гранулемами. В макрофагах происходит незавершенный фагоцитоз, поэтому *B. dermatitidis* сохраняются в них, что приводит к стимулированию нейтрофилов в очаге поражения. *B. dermatitidis* обнаруживаются в ткани в виде дрожжевых клеток округлой формы (диаметром 5–15 мкм), которые делятся путем почкования. *B. dermatitidis* имеют толстую, двухслойную стенку и несколько ядер (рис. 15.37). При поражении кожи и гортани наблюдается выраженная гиперплазия эпителия, которую можно ошибочно принять за плоскоклеточную карциному.

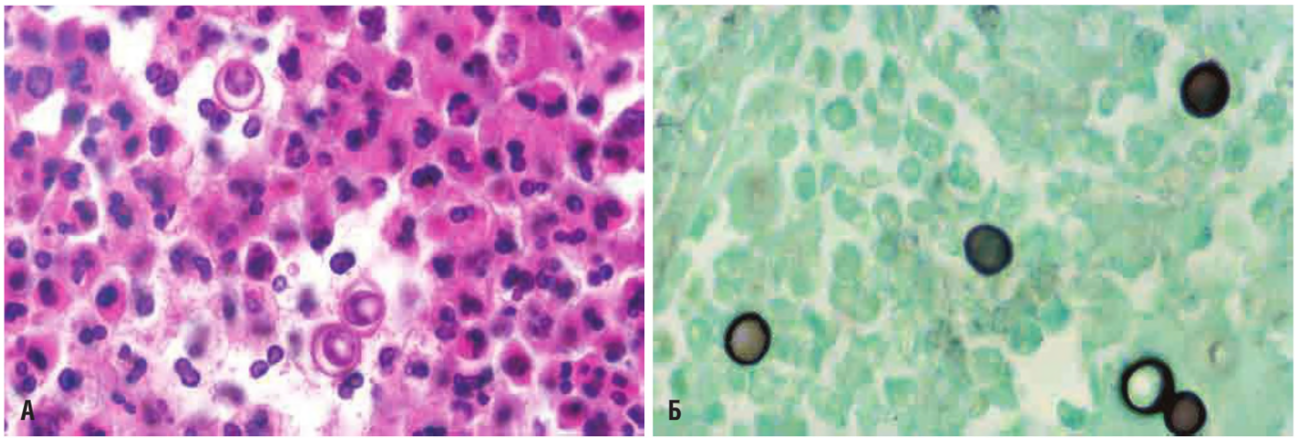


РИС. 15.37 Бластомикоз. **(А)** Почкующиеся дрожжевые клетки округлой формы. Обратите внимание на толстую стенку и ядра (отсутствующие у других грибов). **(Б)** Импрегнация серебром.

Кокцидиомикоз

Почти у каждого, кто вдыхает споры *C. immitis*, развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа к этому грибу. Более 80% людей в эндемичных районах на юго-западе и западе США имеют положительные кожные аллергические пробы. Одной из причин высокой вирулентности *C. immitis* является то, что при попадании гриба в альвеолярные макрофаги артроконидии нарушают процесс слияния фагосом с лизосомами и таким образом препятствуют фагоцитозу. Как и в случае с *H. capsulatum*, большинство первичных инфекций *C. immitis* бессимптомны, но в 10% случаев заболевание проявляется поражением легких, лихорадкой, кашлем, плевральными болями, а также узловатой эритемой или экссудативной мультиформной эритемой (*комплекс лихорадки долины Сан-Хоакин*). Менее чем у 1% людей развивается диссеминированная форма инфекции *C. immitis* с вовлечением кожи и мозговых оболочек.

Морфология. Первичные и вторичные поражения легких *C. immitis* похожи на гранулематозные поражения при гистоплазмозе. В макрофагах обнаруживают *C. immitis* в виде толстостенных, без признаков почкования сферул диаметром 20–60 мкм, часто заполненных небольшими эндоспорами. При разрыве гриба и высвобождении эндоспор (рис. 15.38) присоединяется нейтрофильная воспалительная реакция. При редких прогрессирующих формах заболевания поражаются легкие, мозговые оболочки, кожа, кости, надпочечники, лимфатические узлы, селезенка, печень. В этих органах возможны разные воспалительные реакции: *гранулематозная, гнойная* или *смешанная*. Гнойные поражения преобладают у больных со сниженной резистентностью и при диссеминированной форме заболевания.

ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Появление легочного инфильтрата с признаками воспаления (например, лихорадки) или без них является одним из самых распространенных и серьезных осложнений у пациентов с иммуносупрессией в результате основного заболевания, на фоне иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов, химиотерапии или облучения [135]. Возбудителем пневмонии у иммуносупрессивных пациентов могут быть разнообразные оппортунистические инфекционные агенты, многие из которых редко вызывают инфекции у здоровых людей. Часто в инфицировании участвуют несколько возбудителей. Смертность от оппортунистических инфекций высокая. В табл. 15.9 перечислены некоторые из оппортунистических агентов в соответствии с их распространенностью и способностью вызывать очаговую или диффузную инфильтрацию легких. Проводят дифференциальную диагностику заболевания с аллергической реакцией на лекарственные препараты и опухолевым процессом в легких. Конкретные инфекции обсуждены в главе 8. Из них те, которые обычно поражают легкие, можно классифицировать по возбудителю на: (1) бактериальные (*P. aeruginosa*, *Mycobacterium* spp., *L. pneumophila* и *L. monocytogenes*); (2) вирусные (цитомегаловирус и герпес-вирус); (3) грибковые (*P. jiroveci*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Phycomycetes* spp. и *C. neoformans*).

ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Патология легких продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных лиц. Использование сильнодействующих антиретровирусных препаратов и эффективная химиопрофилактика заметно изменили частоту и исход болезни легких у ВИЧ-инфицированных лиц, однако наличие множества инфекционных агентов и других поражений легких усложняет диагностику и лечение. Некоторые из микроорганизмов, поражающих ВИЧ-инфицированных пациентов, уже обсуждены в других главах. Остановимся лишь на общих принципах заболевания легких, ассоциированного с ВИЧ:

- следует помнить, что одна из самых серьезных проблем при ВИЧ-инфекции — бактериальная инфекция легких, вызванная *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и грамотрицательными

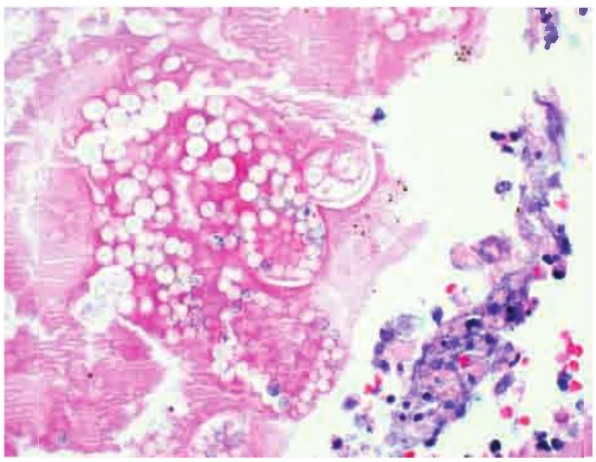


РИС. 15.38 Кокцидиомикоз с интактными и разорванными сферулами.

ТАБЛИЦА 15.9 Причины инфильтрации легких у пациентов с иммуносупрессией

Диффузная инфильтрация	Очаговая инфильтрация
Частые	
Цитомегаловирус	Грамотрицательные бактерии
Pneumocystis jiroveci	*Staphylococcus aureus*
Реакция на лекарственные средства	*Aspergillus* spp.
	Candida spp.
	Малигнизация
Редкие	
Бактерии	*Cryptococcus* spp.
Aspergillus spp.	*Mucor* spp.
Cryptococcus spp.	*Pneumocystis jiroveci*
Малигнизация	*Legionella pneumophila*

палочками. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц характеризуются большей распространенностью и большей тяжестью процесса и чаще ассоциируются с бактериемией, чем у иммунокомпетентных пациентов;

- не всегда инфильтрация легких у ВИЧ-инфицированных лиц имеет инфекционную этиологию. Причинами также могут быть саркома Капоши (*см.* главы 6, 11), неходжкинские лимфомы (*см.* главу 13) и первичный рак легкого. Эти заболевания наблюдаются достаточно часто и должны быть исключены;
- риск инфицирования конкретного пациента зависит от количества у него Т-клеток CD4+. Если их более 200 клеток/мм^3, как правило, развиваются бактериальная и туберкулезная инфекции. Пневмоцистная пневмония обычно возникает при количестве Т-клеток CD4+ менее 200 клеток/мм^3, в то время как цитомегаловирусный и птичий типы микобактериоза наблюдаются редко до самых поздних стадий иммуносупрессии (Т-клеток CD4+ менее 50 клеток/мм^3).

Патология легких у ВИЧ-инфицированных лиц может быть результатом многих причин, и даже часто встречающиеся патогены могут иметь нетипичные проявления. Таким образом, обследование этих пациентов должно быть более полным, чем необходимо у иммунокомпетентного человека.

Трансплантация легких

Показаниями к трансплантации легких могут быть почти все неопухолевые заболевания легких в терминальной стадии при условии, что пациент не имеет другой серьезной болезни, исключающей пожизненную иммуносупрессивную терапию. Наиболее распространенными показаниями к трансплантации легких являются терминальные стадии эмфиземы, идиопатического и кистозного фиброза, первичной и семейной ЛГ. Трансплантация двух легких и сердечно-легочного комплекса в настоящее время технически возможна, но во многих случаях бывает достаточно пересадки одного легкого, чтобы улучшить легочную функцию у каждого из двух реципиентов, получивших по одному легкому от одного донора (доноры легких очень редки). В случаях двухсторонних хронических инфекций (например, кистозного фиброза, бронхоэктазов) реципиенту должны быть пересажены оба легких, чтобы убрать из организма резервуар инфекции.

Морфология. С улучшением хирургических техник и методов консервирования органов послеоперационные осложнения (например, несостоятельность анастомоза, сосудистый тромбоз, первичная дисфункция трансплантата) становятся все более редкими. Трансплантация легких имеет два основных осложнения: инфекции и отторжение трансплантата.

Легочные инфекции у больных после трансплантации легких по существу те же, что и у любого иммунодефицитного пациента (*см.* ранее). В раннем посттрансплантационном периоде (первые несколько недель) наиболее распространенными являются бактериальные инфекции. При профилактике ганцикловиром и подборе донора и реципиента по цитомегаловирусной инфекции цитомегаловирусная пневмония возникает реже и протекает в менее тяжелой форме, хотя иногда появляются резистентные штаммы. Большинство инфекций развиваются в период с 3-го по 12-й месяцы после трансплантации. *Пневмоцистная пневмония* (*P. jiroveci*) возникает редко, т.к. почти все пациенты, как правило, получают адекватную профилактику Бактримом (триметоприм + сульфаметоксазол). Грибковые инфекции вызывают в основном *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. и, как правило, поражают бронхиальные анастомозы и/или легкие.

Острое отторжение трансплантата в различной степени происходит у всех пациентов, несмотря на иммуносупрессивную терапию. Острое отторжение легких часто происходит в первые несколько недель или месяцев после операции, но может произойти через несколько лет на фоне отмены иммуносупрессивной терапии. У пациентов возникают лихорадка, одышка, кашель и при радиологическом исследовании выявляются инфильтраты. Клиника острого отторжения трансплантата похожа на проявление инфекций, поэтому диагностика часто базируется на результатах трансбронхиальной биопсии. Морфологическая особенность острого отторжения трансплантата — наличие воспалительных инфильтратов из лимфоцитов, плазматических клеток и небольшого количества нейтрофилов и эозинофилов, располагающихся вокруг мелких сосудов и/или в подслизистом слое дыхательных путей [136].

Хроническое отторжение трансплантата — серьезная проблема по крайней мере у 50% пациентов через 3–5 лет. Оно проявляется кашлем, одышкой и необратимым снижением функции легких. Основными морфологическими проявлениями хронического отторжения трансплантата являются облитерирующий бронхиолит и частичная или полная окклюзия мелких дыхательных путей фиброзной тканью с признаками активного воспаления или без них (рис. 15.39). Облитерирующий

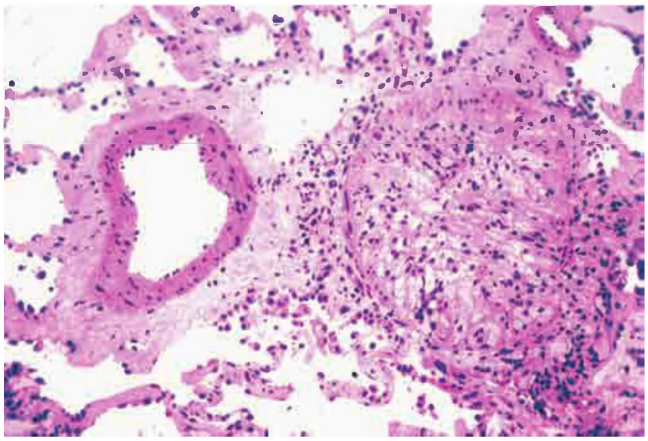


РИС. 15.39 Хроническое отторжение трансплантата легкого с полной окклюзией бронхиол (облитерирующий бронхиолит). Прилегающая ветвь легочной артерии без патологических изменений [предоставлено Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL].

бронхиолит носит очаговый характер, поэтому его с трудом удается диагностировать с помощью трансбронхиальной биопсии. При длительном течении процесса могут развиваться бронхоэктазы и фиброз легких.

Острое отторжение трансплантата, которое предшествует фиброзу, как правило, можно остановить с помощью соответствующей терапии, но лечение уже развившегося облитерирующего бронхиолита неэффективно. Его прогрессирование можно замедлить или даже остановить только на некоторое время, но невозможно купировать полностью. Редкие осложнения трансплантации легкого — ускоренное развитие артериосклероза легочной артерии и лимфопролиферативные заболевания. Дальнейшее совершенствование хирургических техник, иммуносупрессивной и антимикробной терапии значительно улучшило краткосрочный результат трансплантации легких, но не настолько, как при трансплантации почек или сердца. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 78, 50 и 26% соответственно [137].

Опухоли легких

В легких могут развиваться доброкачественные и злокачественные новообразования. 90–95% из них составляют карциномы, ≈ 5% — бронхиальные карциноидные опухоли и 2–5% — мезенхимальные и другие опухоли [60].

КАРЦИНОМЫ

Рак легкого в настоящее время является наиболее часто диагностируемой и распространенной злокачественной опухолью и самой частой причиной смерти от рака во всем мире, что в значительной степени обусловлено канцерогенным действием табачного дыма. В ближайшие десятилетия изменения в привычках курения могут значительно повлиять на заболеваемость и смертность от рака легкого, а также частоту его различных гистологических типов [138].

Количество новых случаев рака легкого в 2008 г. в США достигло 215 020 (обратите внимание, что в 1950 г. оно было всего 18 тыс.), что составляет ≈ 15% всех случаев рака и 29% смертей, связанных с ним (количество смертей от рака легкого в США в 2008 г. составило 161 840) [139].

С начала 1990-х гг. заболеваемость раком легкого и смертность от него среди мужчин стали уменьшаться, скорее всего благодаря уменьшению количества курящих мужчин в течение последних 30 лет. Однако у женщин показатели снижения курения отстают от таковых у мужчин. С 1987 г. больше женщин умирает от рака легкого, чем от рака молочной железы, который в течение более 40 лет был основной причиной смерти женщин от злокачественной опухоли.

Рак легкого чаще возникает в возрасте 40–70 лет (пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет). Только в 2% случаев рак легкого наблюдается в возрасте до 40 лет. Прогноз для пациентов с диагнозом «рак легкого» остается неутешительным. Выживаемость в течение 1 года возросла с 34% в 1975 г. до 41% в 2007 г. в значительной степени благодаря совершенствованию хирургических методов лечения. Тем не менее 5-летняя выживаемость для всех стадий заболевания составляет только 16%.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев карцинома легкого, аналогично карциномам других локализаций, развивается в результате постепенного накопления генетических аномалий, которые преобразуют доброкачественный бронхиальный эпителий в опухолевую ткань. Однако в отличие от других видов рака известен основной фактор окружающей среды, который вызывает генетические повреждения и признан всеми специалистами как канцерогенный агент для легких, — табачный дым.

Курение. Статистические и клинические исследования установили прямую взаимосвязь между курением и раком легкого и подтвердили, что влияние курения на развитие рака легкого является основополагающим. Есть также экспериментальные данные, однако их ценность ограничивается видовыми различиями.

Статистические данные наиболее убедительны: в 87% случаев карцинома легкого наблюдается у курящих лиц и тех, кто недавно бросил курить. В многочисленных ретроспективных исследованиях была установлена постоянная связь между частотой рака легкого и количеством ежедневно выкуриваемых сигарет, глубиной вдыхания табачного дыма и стажа курения (в годах). По сравнению с некурящими даже умеренно курящие лица имеют в 10 раз больший риск развития рака легкого, а среди курящих более 40 сигарет в день в течение нескольких лет риск рака легкого возрастает в 60 раз. Женщины имеют более высокую восприимчивость к канцерогенам табачного дыма, чем мужчины. Прекращение курения снижает риск развития заболевания в течение последующих 10 лет. Следует, однако, отметить, что только у 11% активно курящих лиц развивается рак легкого. Очевидно, есть и другие, в т.ч. генетические, факторы, участвующие в развитии рака легкого (*см.* далее). Эпидемиологические исследования также показывают взаимосвязь между курением и раком полости рта, глотки, гортани, пищевода, поджелудочной железы, шейки матки, почек и мочевого пузыря.

Вдыхаемый из атмосферы табачный дым (*пассивное курение*) содержит многочисленные опасные для человека канцерогены, у которых не существует безопасного уровня. Считается, что каждый год ≈ 3000 некурящих взрослых умирают от рака легкого, возникшего в результате пассивного курения [140]. Следует подчеркнуть, что курение сигар и трубок значительно меньше повышает риск развития рака легкого, чем курение сигарет. Использование взамен курения сигарет или сигар жевательного табака также небезопасно, т.к. продукты табака в этом случае вызывают рак полости рта и также приводят к никотиновой зависимости.

Клинические подтверждения влияния табака получены в основном при наблюдении гистологических изменений в слизистой оболочке эпителия дыхательных путей у активно курящих лиц. Последовательные изменения эпителия наиболее полно описаны для пло-

скоклеточной карциномы, но они также наблюдаются и при других гистологических типах рака легкого. Существует прямая корреляция между интенсивностью воздействия табачного дыма и появлением все более выраженных предраковых изменений эпителия: сначала происходит плоскоклеточная метаплазия, которая прогрессирует в плоскоклеточную дисплазию, а затем — в карциному *in situ* и инвазивную карциному. Опухоли легких у курящих часто содержат типичные, хотя и неспецифические мутации гена *p53* G : C > T : A, которые, вероятно, вызваны бензо[*a*]пиреном — одним из многих канцерогенов табачного дыма [138].

Лабораторные подтверждения получены в основном в экспериментах по индукции рака легкого у животных путем введения им экстрактов табачного дыма [141]. Из табачного дыма были выделены более 1200 веществ, многие из которых являются потенциальными канцерогенами: полициклические ароматические углеводороды, например бензо[*a*]пирен (инициаторы), и производные фенола (промоторы). Также в табачном дыме есть радиоактивные элементы (^{210}Po, ^{14}C и ^{40}K), вредные примеси, например мышьяк, никель, синильная кислота, и вспомогательные вещества. Длительное воздействие этих компонентов вызывает у мышей опухоли кожи. Усилия, направленные на провокацию развития рака легкого путем вдыхания животными табачного дыма, успехом не увенчались. У нескольких животных возникла бронхиолоальвеолярная карцинома, однако данный тип опухоли у людей почти не ассоциируется с курением.

Промышленные загрязнения. Некоторые промышленные выбросы увеличивают риск рака легкого. Высокие дозы *ионизирующего излучения* также являются канцерогенными. Установлен рост заболеваемости раком легкого среди переживших атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки. *Уран* слаборадиоактивен, но заболеваемость раком легкого среди некурящих шахтеров урановых рудников в 4 раза выше, чем в общей популяции, а среди курящих шахтеров — выше в ≈ 10 раз.

Риск рака легкого увеличивается при контакте с *асбестом*. Рак легкого является наиболее частой злокачественной опухолью у лиц, подвергшихся воздействию асбеста, особенно в сочетании с курением [80]. Рабочие, контактирующие с асбестом, но некурящие, имеют в 5 раз больший риск развития рака легкого, чем некурящие сотрудники управленческого аппарата тех же предприятий, а у курящих рабочих риск рака легкого возрастает в 50–90 раз. Время до развития рака легкого — 10–30 лет.

Загрязнение воздуха. Определенную роль в увеличении заболеваемости раком легкого может играть загрязнение воздуха, в частности *внутри помещений*, особенно радоном [142, 143]. Радон — повсеместно распространенный радиоактивный газ, который ассоциируется с увеличением заболеваемости раком легкого среди шахтеров, подвергающихся его воздействию в сравнительно высоких концентрациях, что было установлено эпидемиологическими исследованиями. Патогенетический механизм, как полагают, заключается во вдыхании радона и осаждении в бронхах радиоактивных продуктов его распада. Есть данные, что даже в помещениях с низким уровнем радона, но в районах с высокой концентрацией его в почве вдыхание радона также может привести к развитию опухоли легких. Некоторые исследователи полагают, что большинство наблюдений рака легкого у некурящих связано с этим коварным канцерогеном (*см.* главу 9) [144].

Молекулярная генетика. В конечном счете все перечисленные воздействия, накапливаясь со временем, приводят к генетическии изменениям в клетках легких и развитию опухоли. Было подсчитано, что ко времени клинического проявления опухоли происходит от 10 до 20 генетических мутаций [145].

Рак легкого можно разделить на 2 клинических типа: *мелкоклеточный* и *немелкоклеточный*. Некоторые молекулярные повреждения являются общими для обоих типов, но другие — относительно специфичны. *c-MYC, KRAS, EGFR, c-MET* и *c-KIT* — это онкогены, часто участвующие в развитии рака легкого. Делеция или инактивация захватывает гены-супрессоры опухолей *p53, RB1, p16/INK4a*, а также множество локусов на хромосоме 3p. В этих участках локализуются и другие многочисленные гены-супрессоры опухолей — кандидаты на участие в канцерогенезе, например *FHIT* и *RASSF1A*, а также те, которые еще предстоит идентифицировать. С мелкоклеточной карциномой легкого наиболее часто ассоциируются гены *3p* (100%), *p53* (90%), *RB* (90%), *BCL2* (75–90%), *c-KIT* (40–70%), *MYCN* и *MYCL* (20–30%). Наиболее значимыми для немелкоклеточной карциномы легкого являются гены *p16/INK4a* (70%), *p53* (50%), *EGFR* (25%), *KRAS* (10–15%).

Недавние исследования выявили, что в 30% случаев рака легкого (в основном немелкоклеточной карциномы легкого) также мутируют гены *LKB1, PTEN, TSC* и все гены, относящиеся к сигнальному пути mTOR [146]. Следует отметить, что для *c-KIT* характерно повышение экспрессии в легких, а мутации этого гена происходят редко, поэтому препараты, воздействующие на его тирозинкиназный домен (например, иматиниб), неэффективны. Однако в опухолях с мутацией гена этого киназного домена (например, опухолях стромы желудочно-кишечного тракта) этот препарат эффективен. Более чем в 80% опухолей легких в ткани опухоли увеличивается активность теломеразы.

При раке легкого активируются несколько молекул сигнальной трансдукции, например AKT, фосфатидилинозитол-3-киназа, ERK1/2, STAT5, а также белки локальной адгезии (паксиллин). Некоторые генетические изменения, как известно, относятся к ранним событиям (инактивация генов-супрессоров опухолей на хромосоме 3p) или поздним (активация *KRAS*), однако временна́я последовательность до конца еще не определена. Некоторые генетические изменения, например утрату части хромосомы 3p, выявляют в сохранном бронхиальном эпителии у пациентов с раком легкого, а также в бронхиальном эпителии курящих лиц без рака легкого. Эти факты позволяют предположить, что после воздействия канцерогенов мутагенезу подвергаются большие участки слизистой оболочки дыхательных путей («опухолевое поле» по

Виллису. — *Прим. научн. ред. перев.*) [147]. Клетки, накапливающие дополнительные мутации, в конечном счете трансформируются в опухолевые.

После исследований *семейной кластеризации* была предложена гипотеза генетической предрасположенности к раку легкого, основанная на разных показателях риска даже среди активно курящих. Попытки определения маркеров генетической предрасположенности продолжаются. Например, установлена роль полиморфизмов гена *CYP1A1* цитохрома P450 (*см.* главу 7) [148].

Люди с определенными аллелями *CYP1A1* имеют повышенную восприимчивость к проканцерогенам, полученным из табачного дыма, что, естественно, увеличивает риск развития рака легкого. Аналогично люди с хромосомными нарушениями в лимфоцитах периферической крови, произошедших в результате воздействия канцерогенов табачного дыма (*мутагенная чувствительность генотипов*), имеют в 10 раз больший риск развития рака легкого по сравнению с контрольной группой. Кроме того, крупные генетические исследования групп сцепления хромосом указывают на участие в формировании предрасположенности к раку легкого аутосомального локуса 6q23–25. Широкомасштабные исследования генома выявили взаимосвязь между полиморфизмом гена никотинового рецептора ацетилхолина, расположенного на хромосоме 15q25, и развитием рака легкого как у курящих, так и у некурящих людей [149].

Следует отметить, что в 25% случаев рак легкого возникает у некурящих. Такой рак отличается особыми механизмами патогенеза. Большинство опухолей являются аденокарциномами, чаще наблюдаются у женщин, имеют, как правило, мутации гена *EGFR* и почти никогда не имеют мутаций *KRAS* и *p53*. Природа мутации *p53* также иная [150].

Предраковые поражения. Выделено 3 типа состояния, предшествующего эпителиальным повреждениям: (1) плоскоклеточная дисплазия и карцинома *in situ*; (2) атипическая аденоматозная гиперплазия; (3) диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия. Следует отметить, что наличие любого из этих состояний не означает, что прогрессирование в рак произойдет обязательно. В настоящее время невозможно предсказать, будут ли данные предраковые поражения трансформироваться в рак, останутся локализованными или регрессируют.

Классификация. Классификация рака легкого имеет важное значение для выбора терапии, а также для эпидемиологических и биологических исследований. Последняя классификация ВОЗ [138] получила широкое признание (табл. 15.10). В ней перечислены гистологические типы карциномы легкого, однако их клиническое значение до сих пор остается неопределенным (за исключением случаев, указанных далее). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с раком легкого [151]:

- аденокарцинома: 37% мужчин vs 47% женщин;
- плоскоклеточная карцинома: 32% мужчин vs 25% женщин;
- мелкоклеточная карцинома: 14% мужчин vs 18% женщин;
- крупноклеточная карцинома: 18% мужчин vs 10% женщин.

ТАБЛИЦА 15.10 Гистологическая классификация злокачественных эпителиальных опухолей легких

Плоскоклеточная карцинома
Мелкоклеточная карцинома
Комбинированная мелкоклеточная карцинома
Аденокарцинома
Ацинарная аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома, бронхиолоальвеолярная аденокарцинома, солидная аденокарцинома, смешанная аденокарцинома
Крупноклеточная карцинома
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
Железисто-плоскоклеточная карцинома
Карцинома с плеоморфными, саркоматоидными, или саркоматозными, элементами
Карциноидная опухоль
Типичная карциноидная опухоль, атипичная карциноидная опухоль
Карцинома по типу карциномы слюнных желез
Неклассифицированная карцинома

За последние 20 лет заболеваемость аденокарциномой значительно возросла. В настоящее время она является наиболее распространенной злокачественной опухолью легких у женщин (по некоторым данным и у мужчин) [152]. Что послужило причиной таких изменений, пока неясно. Возможно, это связано с увеличением количества курящих женщин. Есть одна интересная гипотеза, что более частое развитие аденокарциномы у женщин связано с модификациями табачной продукции (различные фильтры, меньшая концентрация смол и никотина), что вынуждает курящих вдыхать табачный дым более глубоко и тем самым подвергать воздействиям канцерогенов более периферические отделы дыхательных путей (где преимущественно и развиваются аденокарциномы) [153]. В подобных опухолях наблюдается комбинация различных гистологических типов рака легкого. Комбинация плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы или мелкоклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы наблюдается у ≈ 10% пациентов. Гистологические типы рака легкого можно объединить в две группы по вероятности метастазов и реакции на терапию: *мелкоклеточные карциномы* (почти всегда метастазируют и хорошо реагируют на начальную химиотерапию) и *немелкоклеточные карциномы* (метастазируют реже и менее чувствительны к химио- и лучевой терапии). Установлена сильная взаимосвязь плоскоклеточной и мелкоклеточной карцином с курением.

Морфология. Карциномы легкого чаще развиваются в области ворот легких. Около 75% поражений локализуются в бронхах 1, 2 и 3-го порядка. Все большее количество первичных карцином легкого возникает на периферии легких в альвеолярных стенках или в терминальных бронхиолах. Это преимущественно аденокарциномы, в т.ч. бронхиолоальвеолярные (*см.* далее).

Инвазивной плоскоклеточной карциноме, как правило, сопутствуют предраковые поражения. Плоскоклеточной карциноме часто предшествует плоскоклеточная метаплазия или дисплазия эпителия бронхов, которая затем прогрессирует в карциному *in situ*. Карцинома *in situ* может находиться в стабильном состоянии несколько лет (рис. 15.40). К этому времени атипические клетки уже можно определить цитологически в мокроте, бронхиальных смывах и скарификатах, хотя опухоль может быть еще бессимптомной и не обнаруживаться на рентгенограмме. Симптомы появляются, когда опухолевая ткань перекрывает просветы крупных бронхов, что часто осложняется дистальным ателектазом и инфекцией. Затем развитие опухоли идет по одному из двух путей: она может продолжить свой рост в просвете бронха и образовать грибовидную эндобронхиальную опухоль либо прорастать в стенки бронха, инфильтрируя перибронхиальную ткань (рис. 15.41) вплоть до бифуркации трахеи или средостения. В других случаях опухоль растет широким фронтом вглубь легочной паренхимы, смещая ткань легких кпереди.

Почти во всех вариантах рака легкого опухолевая ткань имеет серо-белый цвет и плотную консистенцию. В ткани, особенно в случае крупной опухоли, обнаруживаются участки красного или желто-белого цвета в виде пятен и очагов размягчения, возникающие в результате кровоизлияний и некроза. Иногда очаги некроза подвергаются кавитации. Часто такая опухоль разрушает эпителий бронхов. Карциному легкого диагностируют с помощью цитологического исследования мокроты, бронхоальвеолярного лаважа или тонкоигольной аспирационной биопсии (рис. 15.42).

Злокачественный процесс может распространиться в плевру, а затем в плевральную полость или перикард. В большинстве случаев обнаруживаются метастазы в трахеальные лимфоузлы, бронхиальные лимфоузлы и лимфоузлы средостения. Частота поражения лимфоузлов в среднем составляет более 50% и мало зависит от гистологического типа плоскоклеточного рака.

Распространение карциномы легкого происходит как по лимфатическим, так и по кровеносным сосудам. Обычно эти опухоли быстро распространяются по всему организму. Исключение составляет плоскоклеточная карцинома, которая метастазирует за пределы грудной полости достаточно поздно. Метастазы могут быть первым проявлением оккультного (скрытого) рака легкого и поражать любой орган или ткань: надпочечники (по

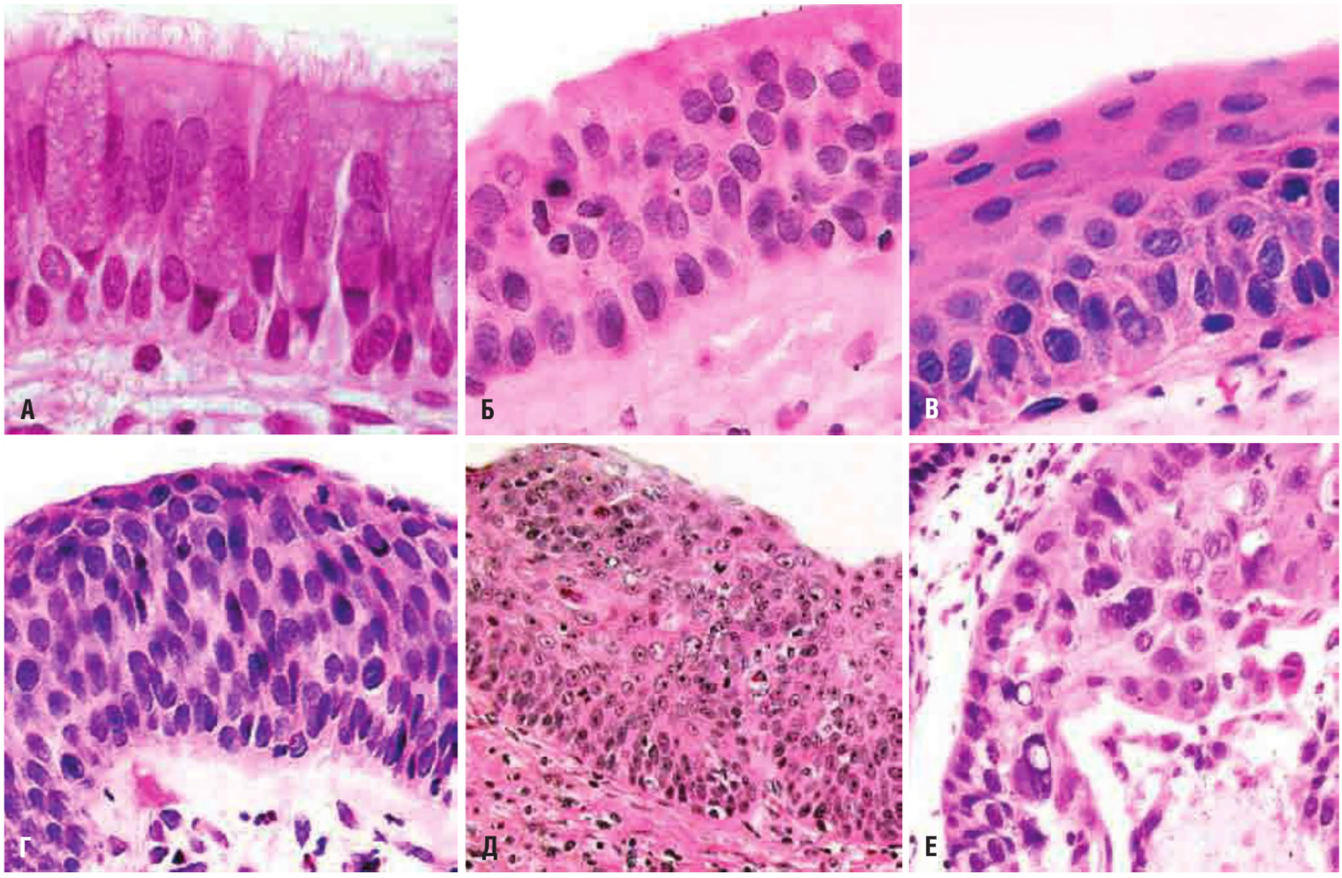


РИС. 15.40 К ранним предраковым изменениям, предшествующим развитию плоскоклеточной карциномы легкого у курящих лиц, относятся гиперплазия бокаловидных клеток **(А)**, базально-клеточная (или резервно-клеточная) гиперплазия **(Б)** и плоскоклеточная метаплазия **(В)**. К более серьезным изменениям относится плоскоклеточная дисплазия **(Г)**, характеризующаяся наличием дезорганизованного эпителия с потерей полярности клеточных ядер, полиморфизмом, гиперхромией и наличием фигур митоза. Плоскоклеточная дисплазия проходит стадии легкой, умеренной и выраженной дисплазии. Карцинома *in situ* **(Д)** — это злокачественная опухоль, которая непосредственно предшествует инвазивной плоскоклеточной карциноме **(Е)** и отличается от нее отсутствием разрушения базальной мембраны, хотя имеет те же цитологические признаки, что и инвазивная карцинома, и без лечения будет прогрессировать до нее [предоставлено Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas — А–Д; Travis WD, et al. (eds): World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Heidelberg, Springer, 1999 — Е].

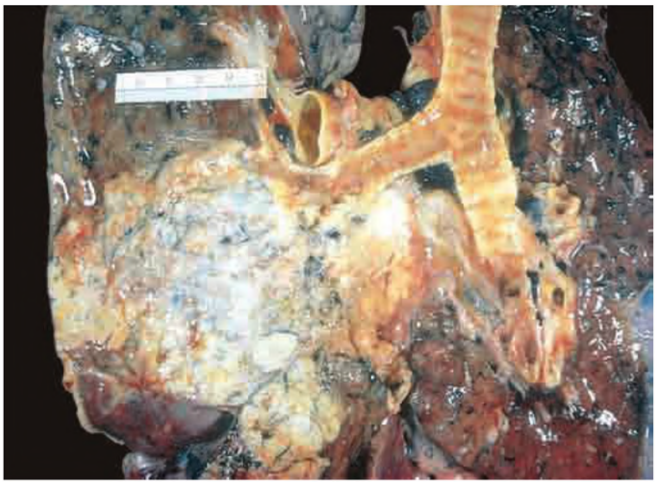


РИС. 15.41 Карцинома легкого. Большая серовато-белая опухоль инфильтрирует ткань легкого. Гистологически это плоскоклеточная карцинома.

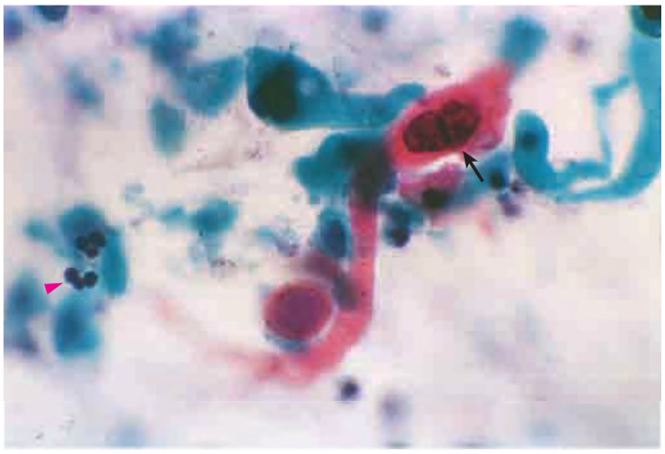


РИС. 15.42 Цитологическое исследование при раке легкого. В мазках мокроты видна клетка ороговевающей плоскоклеточной карциномы с крупным гиперхромным ядром (*стрелка*). Обратите внимание на размер опухолевых клеток по сравнению с нормальными полиморфно-ядерными лейкоцитами (*острие стрелки*).

непонятным причинам являются мишенью метастазов более чем в 50% случаев), печень (30–50%), головной мозг (20%) и кости (20%).

Аденокарцинома — это злокачественная эпителиальная опухоль с железистой дифференцировкой или продукцией слизи опухолевыми клетками, образующими различные структуры. Аденокарциномы подразделяют на ацинарные, папиллярные, бронхиолоальвеолярные и солидные с образованием слизи. Из них только бронхиолоальвеолярная аденокарцинома имеет четкие макроскопические, микроскопические и клинические признаки и будет описана отдельно.

Аденокарцинома — наиболее распространенный тип рака легкого среди женщин и среди всех некурящих. Как правило, аденокарцинома локализуется в периферических отделах легких и имеет меньшие по сравнению с плоскоклеточным раком размеры. Гистологическое строение аденокарцином вариабельно: от хорошо дифференцированной опухоли с явными элементами железистой дифференцировки (рис. 15.43A), формирования папиллярных структур, напоминающих таковые у других папиллярных карцином, до солидных опухолей с незначительным количеством муцинпродуцирующих желез и клеток. Большинство аденокарцином экспрессируют тиреоидный фактор транскрипции 1, а ≈ 80% опухолей содержат муцин. В периферических отделах легкого часто развивается бронхиолоальвеолярная карцинома (*см.* далее). Аденокарциномы растут медленнее, чем плоскоклеточные карциномы, но, как правило, метастазируют раньше и более широко. Периферические аденокарциномы вокруг зоны фиброза с небольшим центральным инвазивным компонентом, как правило, являются бронхиолоальвеолярными и прогностически более благоприятны по сравнению с другими инвазивными карциномами того же размера. Аденокарциномы, в т.ч. бронхиолоальвеолярные, не так часто ассоциируются с курением (около 80% опухолей наблюдаются у курящих лиц) по сравнению с плоскоклеточной или мелкоклеточной карциномами (> 98% больных курят).

Мутации *KRAS* наблюдаются в основном при аденокарциноме и значительно реже обнаруживаются у некурящих (5%), чем у курящих лиц (30%). Мутации и инактивация генов *p53, RB1, p16* имеют одинаковую частоту как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточной карциноме. У пациентов с аденокарциномой обнаруживают мутации и амплификации гена *EGFR*, в основном у некурящих женщин азиатского происхождения [154]. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов с мутацией *EGFR* после лечения ингибитором EGFR выживаемость увеличилась. Мутации *KRAS* коррелируют с плохим прогнозом из-за резистентности к ингибитору EGFR [154]. Кроме того, при раке легкого может подвергаться амплификации или мутировать ген *c-MET* (другой объект таргетной терапии рака легкого).

Бронхиолоальвеолярная карцинома развивается в терминальных участках легочной паренхимы и составляет, по данным разных авторов, от 1 до 9% всех случаев рака легкого. Макроскопически опухоль почти всегда локализуется в периферических отделах легких в виде одного или нескольких (чаще) диффузно расположенных узлов, которые иногда сливаются с образованием пневмониоподобного участка уплотнения. Паренхиматозные узелки серо-белого цвета и плотной консистенции имеют муцинозный вид в случае секреторной активности злокачественной опухоли и могут быть приняты при макроскопическом исследовании за очаги пневмонии.

Гистологически опухоль характеризуется ростом по стенкам альвеол и бронхиол без признаков стромальной, сосудистой или плевральной инвазии. Характерной особенностью бронхиолоальвеолярных карцином является их рост вдоль уже существующих структур без разрушения альвеол. Такой тип опухолевого роста был назван *стелющимся*. Бронхиолоальвеолярная карцинома может быть *немуцинозной* или *муцинозной*. В обоих случаях злокачественная опухоль состоит из цилиндрических, стержнеобразных и кубических клеток, растущих вдоль альвеолярных стенок, однако во втором случае есть цитоплазматические и внутриальвеолярные скопления муцина (рис. 15.44). Ультраструктурно бронхиолоальвеолярные карциномы представляют собой гетерогенную группу, состоящую из муцинсекретирующих клеток, клеток Клара и пневмоцитов II типа (реже) [155].

Немуцинозная бронхиолоальвеолярная карцинома легкого распространяется только по дыхательным путям и часто представляет собой периферический узел,

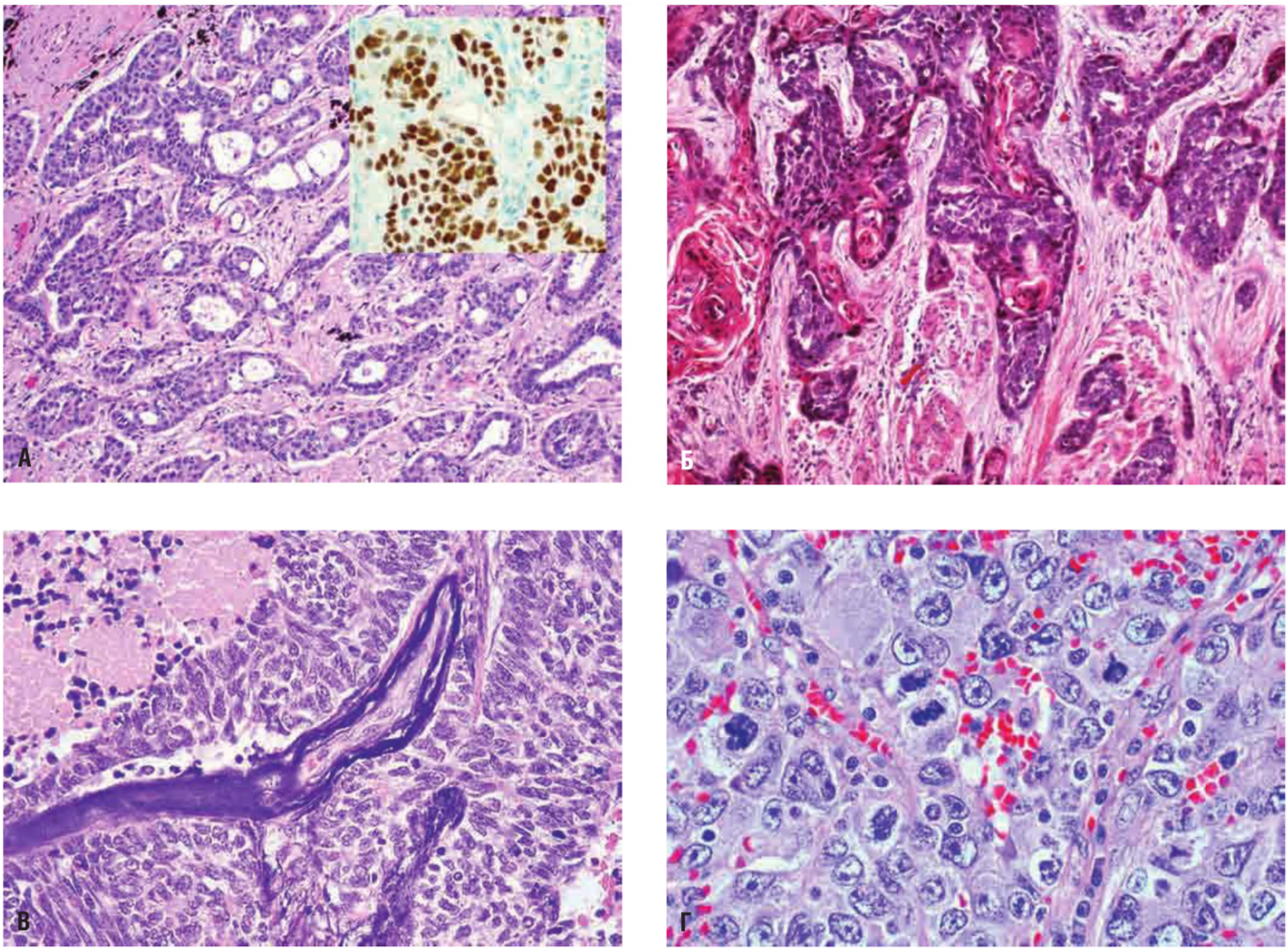


РИС. 15.43 Гистологические типы карциномы легкого. **(А)** Аденокарцинома с железистыми структурами и экспрессией тиреоидного фактора транскрипции 1 (*врезка*). **(Б)** Высокодифференцированная ороговевающая плоскоклеточная карцинома. **(В)** Мелкоклеточная карцинома из мелких базофильных опухолевых клеток с очагами некроза. **(Г)** Крупноклеточная карцинома из плеоморфных анапластических опухолевых клеток без признаков плоскоклеточной или железистой дифференцировки.

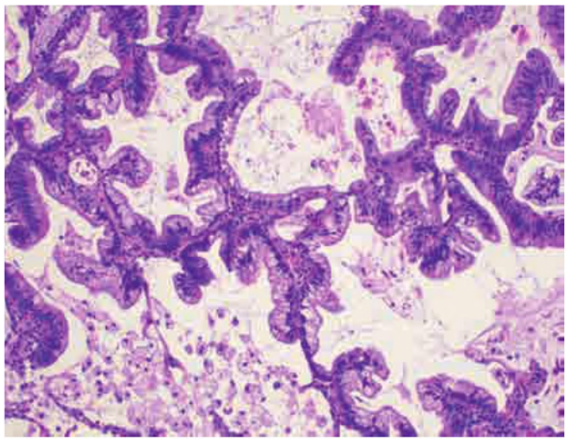


РИС. 15.44 Муцинозная бронхиолоальвеолярная карцинома с характерным ростом клеток вдоль альвеолярных стенок без признаков инвазии.

резекция которого обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость. Муцинозная бронхиолоальвеолярная карцинома имеет тенденцию к распространению по дыхательным путям с образованием одного опухолевого узла или множественных узлов, которые, сливаясь, могут занимать всю долю легкого, как и долевая пневмония, поэтому хирургическое излечение такой опухоли менее вероятно.

Предполагают, что аденокарцинома легкого проходит те же стадии развития, что и аденокарцинома толстой кишки: атипическая аденоматозная гиперплазия прогрессирует до бронхиолоальвеолярной карциномы, которая затем трансформируется в инвазивную аденокарциному. Это подтверждается тем фактом, что атипическая аденоматозная гиперплазия является моноклональной и имеет многие молекулярные аберрации, например мутации *EGFR*, характерные для немуцинозной бронхиолоальвеолярной карциномы и инвазивных аденокарцином [156]. Микроскопически атипическая аденоматозная гиперплазия — это хорошо очерченный очаг из пролиферирующего кубического и низкого цилиндрического эпителия (рис. 15.45). Эти клетки имеют некоторые признаки атипии, но не такой степени, как опухолевые клетки аденокарциномы. Следует, однако, отметить, что не все аденокарциномы развиваются в соответствии с описанным механизмом и не всегда бронхиолоальвеолярные карциномы без лечения становятся инвазивными.

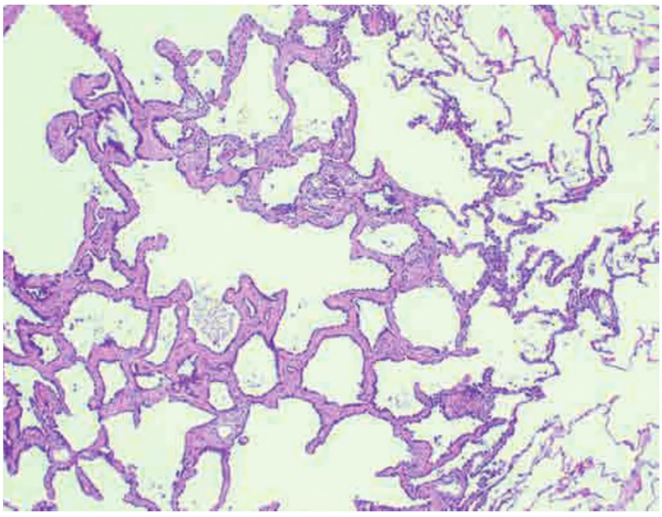


РИС. 15.45 Атипическая аденоматозная гиперплазия кубического эпителия на фоне слабо выраженного интерстициального фиброза.

Плоскоклеточная карцинома. Плоскоклеточная карцинома чаще наблюдается у мужчин и коррелирует с курением. Гистологически опухоль характеризуется кератинизацией и/или наличием межклеточных мостиков. При ороговении образуются скопления эпителиальных клеток с эозинофильной, гомогенного вида цитоплазмой, называемые *«раковыми жемчужинами»*, или эти клетки располагаются отдельно (*см.* рис. 15.43Б). Эти особенности хорошо видны в высокодифференцированных опухолях, слабо выражены в умеренно дифференцированных опухолях и могут быть очаговыми в низкодифференцированных опухолях. Митотическая активность выше в низкодифференцированных опухолях. В прошлом большинство случаев плоскоклеточной карциномы были связаны с центральной локализацией и развитием опухоли из сегментарных или субсегментарных бронхов, в настоящее время все больше наблюдений периферической плоскоклеточной карциномы легкого. Плоскоклеточную метаплазию и дисплазию, а также очаги карциномы *in situ* можно увидеть в бронхиальном эпителии, прилегающем к опухолевой массе (*см.* рис. 15.40).

Плоскоклеточная карцинома характеризуется самой высокой частотой мутаций *p53* среди всех гистологических типов карциномы легкого. Усиление экспрессии белка p53 и, реже, мутации гена *p53* могут предшествовать метастазированию. Накопление в клетках белка p53 описано в 10–50% случаев дисплазий. При иммуногистохимическом исследовании в очагах дисплазии высокой степени и карциномы *in situ* в 60–90% случаев выявляется увеличение частоты и интенсивности накопления белка p53. По данным иммуногистохимических исследований в 15% случаев плоскоклеточной карциномы обнаруживают потерю экспрессии белка гена-супрессора опухолей *RB1*. Инактивация ингибитора циклин-зависимой киназы гена *p16/INK4a* приводит к потере его белкового продукта в 65% опухолей. При плоскоклеточной карциноме в локусах, несущих гены-супрессоры опухолей, наблюдается утрата многих аллелей. Утраты в локусах, особенно на хромосомах 3p, 9p и 17p, обнаруживаются в гистологически нормальных клетках бронхиального эпителия у курящих лиц и могут предшествовать метастазированию. В 80% случаев плоскоклеточной карциномы была обнаружена избыточная экспрессия EGFR, но мутация *EGFR* происходит редко. В 30% этих видов рака отмечается высокая экспрессия HER2/NEU, но в отличие от рака молочной железы экспрессия, как правило, не связана с амплификацией гена [157].

Мелкоклеточная карцинома. Эта опухоль состоит из клеток характерного вида: клетки имеют относительно небольшие размеры, узкий ободок цитоплазмы, плохо определяемые границы, мелкогранулированный ядерный хроматин, ядрышки могут отсутствовать или быть незаметными (*см.* рис. 15.43В). Клетки круглые, овальные или веретенообразные, с относительно выраженными ядрами. Не существует критериев абсолютных размеров опухолевых клеток, в целом клетки меньше, чем диаметр трех малых лимфоцитов. Митотическая активность ядер высокая, они образуют кластеры и не имеют признаков ни железистой, ни плоскоклеточной дифференцировки. Часто развивается обширный некроз. Сосудистые стенки нередко базофильно окрашены вследствие накопления в них ДНК, высвобождающейся из некротизированных опухолевых клеток (*эффект Ауопарди*).

Все мелкоклеточные карциномы относят к карциномам высокой степени злокачественности. Отдельно выделяют комбинированную мелкоклеточную карциному: сочетание мелкоклеточной карциномы с немелкоклеточной карциномой, в т.ч. с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой и саркомой.

Электронная микроскопия в ≈ 65% случаев позволяет выявлять в цитоплазме опухолевых клеток нейросекреторные гранулы с плотной сердцевиной (≈ 100 нм в диаметре). Гранулы аналогичны тем, которые содержатся в нейроэндокринных клетках, присутствующих среди эпителиальных клеток в стенках бронхов, особенно у плодов и новорожденных. Для постановки диагноза «мелкоклеточная карцинома» электронная микроскопия не нужна. Наличие нейросекреторных гранул, а также способность некоторых карцином секретировать полипептидные гормоны и экспрессировать нейроэндокринные маркеры, например хромогранин, синаптофизин и CD57 (в 75% случаев), паратгормонподобную субстанцию и другие гормонально активные продукты, позволяет предположить, что мелкоклеточные карциномы развиваются из клеток-предшественников нейроэндокринных клеток бронхиального дерева. Этот тип рака легкого чаще всего ассоциируется с эктопической продукцией гормонов (*см.* далее).

Установлена тесная связь мелкоклеточной карциномы с курением, лишь ≈ 1% случаев опухоль возникает у некурящих лиц. Мелкоклеточная карцинома может локализоваться в крупных бронхах или на периферии легких. Неизвестно, существует ли у мелкоклеточной карциномы легкого преинвазивная фаза — карцинома *in situ*. Мелкоклеточная карцинома — самая агрессивная опухоль легкого, которая характеризуется обширным метастазированием и практически не излечима хирургическим путем.

Часто в ткани опухоли обнаруживают мутации генов-супрессоров *p53* и *RB1* (50–80 и 80–100% соответственно). Иммуногистохимическое исследование демонстрирует высокий уровень экспрессии антиапоптотического белка BCL2 в 90% опухолей и низкий уровень экспрессии проапоптотического белка BAX.

Крупноклеточная карцинома. Это недифференцированная злокачественная эпителиальная опухоль, которая не имеет цитологических признаков мелкоклеточной, плоскоклеточной и железистой карцином. Клетки,

как правило, имеют большие ядра, видимые ядрышки и умеренное количество цитоплазмы (*см.* рис. 15.43Г). К крупноклеточной карциноме относят крайне низко дифференцированные плоскоклеточные карциномы и аденокарциномы, которые не удается диагностировать при световой микроскопии. Однако ультраструктурно минимальная железистая или плоскоклеточная дифференцировка довольно распространена. Одним из гистологических типов крупноклеточной карциномы является *крупноклеточная нейроэндокринная карцинома*, при которой на уровне органелл образуются трабекулярные, розеткообразные и палисадные структуры. Эти особенности строения предполагают нейроэндокринную дифференцировку, которую можно подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования или электронной микроскопии. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома имеет те же молекулярные изменения, что и мелкоклеточная карцинома.

Комбинированная карцинома. Встречается в ≈ 10% всех карцином легкого и характеризуется сочетанием двух или более из указанных ранее гистологических типов рака легкого.

Вторичные изменения. Карцинома легкого может вызвать анатомические изменения в легком дистальнее пораженного бронха. Частичная обструкция бронха опухолью может привести к значительной очаговой эмфиземе, а полная обструкция — стать причиной ателектаза. Нарушение дренажа дыхательных путей является частой причиной тяжелого гнойного или язвенного бронхита либо бронхоэктазов. Латентные карциномы иногда иногда могут манифестировать абсцессами легких. Сдавление или прорастание опухоли в верхнюю полую вену может индуцировать венозный застой и отек тканей головы и верхних конечностей и в результате — синдром верхней полой вены. Распространение рака в перикард и плевру может вызвать перикардит (*см.* главу 12) или плеврит с накоплением значительного количества экссудата.

Стадирование. Единая система TNM для установления стадии рака в соответствии с его анатомическим распространением на момент постановки диагноза является чрезвычайно полезной прежде всего потому, что дает возможность сравнить результаты лечения в различных клиниках (табл. 15.11).

ТАБЛИЦА 15.11 Международная классификация злокачественных опухолей легкого на основе системы TNM и стадирование по системе AJCC

T	**Первичная опухоль**
T1	Опухоль < 3 см без вовлечения плевры или главных бронхов (T1a — < 2 см, T1b — от 2 до 3 см)
T2	Опухоль от 3 до 7 см, или вовлечение главного бронха на расстоянии 2 см от киля трахеи, или инвазия в висцеральную плевру, или долевые ателектазы (T2a — от 3 до 5 см, T2b — от 5 до 7 см)
T3	Опухоль > 7 см, или опухоль с прорастанием в грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, плевру средостения, перикард, главный бронх на расстоянии 2 см от киля трахеи, или ателектаз всего легкого, или дополнительный опухолевый узел (узлы) в той же доле
T4	Опухоль любого размера, прорастающая в средостение, сердце, крупные сосуды, пищевод, тела позвонков или киль трахеи, а также дополнительные опухолевые узлы в другой доле на той же стороне
N	**Регионарные лимфатические узлы**
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Вовлечение лимфоузлов ворот легких на одной стороне или перибронхиальных лимфоузлов
N2	Метастазы в лимфоузлы средостения на той же стороне или лимфоузлы в области киля трахеи
N3	Метастазы в контралатеральные лимфоузлы средостения или ворот легкого, лестничные и подключичные лимфоузлы на той же стороне или контралатеральные
M	**Отдаленные метастазы**
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов (M1a — метастазы в контралатеральном легком или плевре, а также наличие плеврального выпота; M1b — отдаленные метастазы в любом месте)

Стадирование			
Стадия I			
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
Стадия II			
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия III			
IIIA	T1–3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	Любая T	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	Любая N	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

AJCC — American Joint Committee on Cancer.

[Goldstraw P, et al.: The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2:706, 2007.]

Клинические признаки. Рак легкого — одна из наиболее опасных и агрессивных опухолей у человека. Обычно рак легкого обнаруживают у пациентов старше 50 лет, имеющих в течение нескольких месяцев следующие симптомы: кашель (75%), потерю массы тела (40%), боль в груди (40%), одышку (20%). Некоторые местные проявления рака легкого и соответствующие им морфологические изменения перечислены в табл. 15.12. Нередко первичную опухоль легкого диагностируют после обнаружения и исследования метастазов в других органах. Бронхиолоальвеолярная карцинома является неинвазивной опухолью, которая не метастазирует, но в случае неоказания хирургической помощи (резекции легкого) больные умирают от удушья.

Прогноз для большинства пациентов с карциномой легкого неблагоприятный. Несмотря на все усилия, направленные на раннюю диагностику (частые радиологические обследования грудной клетки, цитологическое исследование мокроты и бронхиальных смывов или скарификатов), значительное усовершенствование техники торакальной хирургии, а также методов лучевой терапии и химиотерапии, 5-летняя выживаемость составляет только 15%. По данным многих

ТАБЛИЦА 15.12 Местные проявления рака легкого

Клинические признаки	Морфологические изменения
Пневмония, абсцесс, коллапс	Обструкция бронхов опухолью
Липоидная пневмония	Обструкция бронхов опухолью, накопление липидов в цитоплазме пенистых макрофагов
Плевральный выпот	Распространение опухоли в плевру
Охриплость голоса	Рецидивирующая инвазия гортанного нерва
Дисфагия	Инвазия в пищевод
Паралич диафрагмы	Инвазия в диафрагмальный нерв
Разрушение ребер	Инвазия в грудную клетку
Синдром верхней полой вены	Сдавление опухолью верхней полой вены
Синдром Горнера	Инвазия в симпатические ганглии
Перикардит, тампонада	Инвазия в перикард

крупных клиник, 20–30% больных раком легкого имеют на момент постановки диагноза локализованную стадию злокачественной опухоли, что позволяет выполнить ее резекцию. Аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома обычно остаются локализованными дольше и имеют немного лучший прогноз, чем недифференцированные карциномы, которые, как правило, являются распространенными к моменту диагностирования. Для случаев, когда болезнь обнаружена еще на локализованной стадии, выживаемость составляет 48%. В случае диагностирования рака легкого на этой ранней стадии некоторых пациентов можно излечить путем лобэктомии или пульмонэктомии. На поздней стадии болезни применяют, как правило, паллиативную химиотерапию и/или лучевую терапию. Лечение больных аденокарциномой с активирующей мутацией гена *EGFR* ингибиторами EGFR продлевает пациентам жизнь. Продолжительность жизни больных мелкоклеточной карциномой без лечения составляет 6–17 нед.

Многие рецидивирующие опухоли содержат новые мутации гена *EGFR*, обусловливающие резистентность злокачественной опухоли к действию ингибиторов EGFR. Это доказывает, что действие этих препаратов направлено только на определенную мишень. В противоположность этому активирующие мутации *KRAS* связаны с неблагоприятным прогнозом независимо от тактики лечения. Мелкоклеточная карцинома особенно чувствительна к лучевой терапии и химиотерапии. Уровень излечения при диагностировании опухоли на ранних стадиях составляет в некоторых центрах 15–25%. Большинство пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, и даже после лечения средняя выживаемость пациентов с мелкоклеточной карциномой легкого составляет лишь около 1 года.

Паранеопластические синдромы. Карцинома легкого может вызывать несколько паранеопластических синдромов (*см.* главу 7) [158]. Некоторые из них могут предшествовать поражению легкого. Рак легкого вызывает секрецию следующих гормонов или гормоноподобных факторов:

- *антидиуретического гормона* (гипонатриемия);
- *адренокортикотропного гормона* (синдром Кушинга);
- *паратгормона, паратиреоидного гормоноподобного пептида, простагландина E* и некоторых *цитокинов* (гиперкальциемия);
- *кальцитонина* (гипокальциемия);
- *гонадотропинов* (гинекомастия);
- *серотонина* и *брадикинина* (карциноидный синдром).

Частота клинически значимых паранеопластических синдромов, связанных с этими факторами, колеблется от 1 до 10%, доля пациентов с повышенными уровнями пептидных и других гормонов в сыворотке крови гораздо выше. Гормоны может секретировать опухоль любого гистологического типа. Опухоли, продуцирующие адренокортикотропный и антидиуретический гормоны, как правило, являются мелкоклеточными карциномами, а опухоли, которые сопровождаются гиперкальциемией, — плоскоклеточными карциномами. Карциноидный синдром чаще наблюдается при карциноидных опухолях (*см.* далее) и редко ассоциируется с мелкоклеточной карциномой. Однако поскольку мелкоклеточная карцинома встречается часто, шансов обнаружить карциноидный синдром у пациентов с мелкоклеточной карциномой гораздо больше.

Другими системными проявлениями карциномы легкого могут быть: (1) *миастенический синдром Ламберта–Итона* (*см.* главу 27), при котором мышечная слабость обусловлена образованием аутоантител к нейронным кальциевым каналам [158]; (2) *периферическая невропатия*, как правило чисто сенсорная; (3) кожные нарушения, в т.ч. *папиллярно-пигментная дистрофия кожи* (*акантокератодермия*, или *черный акантоз*) (*см.* главу 25); (4) гематологические нарушения, например *лейкемоидные реакции*; (5) *гипертрофическая легочная остеоартропатия* — аномалия соединительной ткани, приводящая к деформации пальцев рук в виде барабанных палочек.

Апикальный рак легкого в верхней легочной борозде, как правило, проникает в нервные структуры вокруг трахеи, в т.ч. шейное симпатическое сплетение, и вызывает сильную боль, распространяющуюся по ходу локтевого нерва, и синдром Хейра (энофтальм, птоз, миоз и ангидроз) на стороне поражения. Такие опухоли называют также *опухолями Панкоста*.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И КОНТРОЛЬ ПРОЛИФЕРАЦИИ

Нормальные легкие содержат в эпителиальной выстилке бронхов нейроэндокринные клетки в виде отдельных клеток или в виде *нейроэпителиальных телец*. Практически все гиперплазии нейроэндокрин-

ных клеток вторичны по отношению к фиброзу и/или воспалению дыхательных путей. Редкая патология, называемая *идиопатической диффузной гиперплазией нейроэндокринных клеток легкого*, вероятно, предшествует множественным доброкачественным микроопухолям и типичным или атипичным карциноидным опухолям.

К неоплазиям из нейроэндокринных клеток относят доброкачественные *микроопухоли* (небольшие скопления нейроэндокринных клеток в области рубцов или хронического воспаления), *карциноидные опухоли*, а также очень агрессивные *мелкоклеточную карциному* и *крупноклеточную нейроэндокринную карциному*.

Нейроэндокринные опухоли классифицируют отдельно, поскольку есть существенные различия по частоте, клиническим, эпидемиологическим, гистологическим и молекулярной характеристикам, а также по выживаемости. Например, в отличие от мелкоклеточной карциномы и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы типичные и атипичные карциноидные опухоли могут развиваться у пациентов с множественной эндокринной неоплазией типа 1.

Следует отметить, что нейроэндокринную дифференцировку можно выявить с помощью иммуногистохимического исследования в 10–20% наблюдений карцином легкого, не имеющих признаков нейроэндокринной дифференцировки при световой микроскопии, однако клиническая значимость этого признака остается неопределенной.

Карциноидные опухоли. Карциноидные опухоли (*карциноиды*) составляют 1–5% всех опухолей легких. Большинство пациентов с этими опухолями моложе 40 лет, частота заболевания для обоих полов одинакова. 20–40% пациентов некурящие. Карциноидные опухоли относят к эпителиальным новообразованиям низкой степени злокачественности и подразделяют на *типичные* и *атипичные*. Типичные карциноидные опухоли не имеют мутации *p53* или нарушений экспрессии *BCL2* и *BAX*, а в атипичных карциноидных опухолях эти изменения обнаруживают в 20–40% и 10–20% случаев соответственно. В некоторых карциноидных опухолях наблюдается утрата гетерозиготности в хромосомах 3p, 13q14 (*RB1*), 9p и 5q22, частота которой в нейроэндокринных опухолях увеличивается в следующей последовательности (по возрастанию): типичная карциноидная опухоль, атипичная карциноидная опухоль, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома и мелкоклеточная карцинома.

Морфология. Карциноидная опухоль локализуется в центральных и периферических отделах легких.

При макроскопическом исследовании *опухолей в центральном отделе легких* выявляют пальцевидные или сферические полипоподобные образования. Они редко превышают 3–4 см в диаметре, обычно располагаются в просветах бронхов (большинство опухолей ограничиваются главными бронхами) и, как правило, покрыты неповрежденной слизистой оболочкой (рис. 15.46А). Иногда опухоль незначительно растет в просвет бронха, но активно — в бронхиальную стенку и в перибронхиальную ткань, формируя образование в виде запонки.

Опухоли в периферических отделах легких имеют вид узлов плотной консистенции. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы во время резекции опухоли обнаруживают в основном при атипичной карциноидной опухоли.

Гистологически карциноидная опухоль состоит из трабекулярных, палисадных, лентовидных или розеткообразных структур, разделенных тонкими тяжами фиброваскулярной стромы. Карциноидная опухоль легкого имеет много общего с карциноидной опухолью желудочно-кишечного тракта: обе опухоли образованы из отдельных мономорфных клеток с круглыми ядрами и умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы (*см.* рис. 15.46Б). Типичные карциноидные опухоли имеют менее 2 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении, а очаги некроза отсутствуют. Атипичные карциноидные опухоли имеют от 2 до 10 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении и/или очаги некроза [159]. Атипичные карциноидные опухоли отличаются также повышенным плеоморфизмом клеток, наличием более заметных ядрышек, а также инфиль-

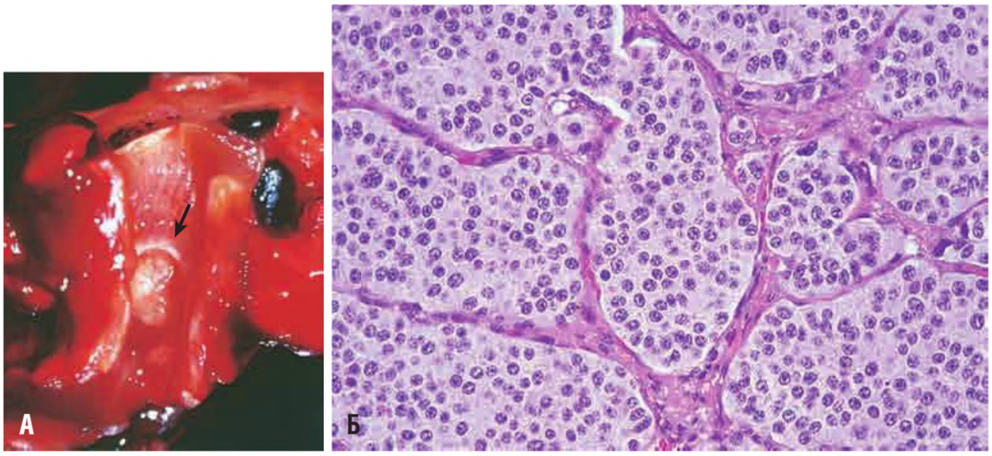


РИС. 15.46 Бронхиальная карциноидная опухоль. **(А)** Макроскопически карциноидная опухоль представляет собой сферическое бледное образование (*стрелка*), выступающее в просвет бронха. **(Б)** Гистологически карциноидная опухоль представлена клетками небольшого размера, округлой формы, имеющими мономорфные ядра и умеренно развитую цитоплазму [предоставлено Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL].

трирующим ростом и прорастанием в лимфатические узлы. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток обнаруживаются гранулы с плотной сердцевиной, характерные для всех нейроэндокринных опухолей. При иммуногистохимическом исследовании в гранулах выявляют серотонин, нейрон-специфическую энолазу, бомбезин, кальцитонин или другие пептиды.

Клинические признаки. Клинические проявления бронхиальных карциноидных опухолей обусловлены их ростом в просвете бронхов, способностью к метастазированию и выработке вазоактивных аминов. Постоянный кашель, кровохарканье, нарушение дренажа дыхательных путей с вторичными инфекциями, бронхоэктазы, эмфизема, ателектаз — побочные продукты эндобронхиального роста этих опухолей.

Наибольший интерес представляют редкие функционирующие карциноидные опухоли, способные вызывать классический карциноидный синдром, т.е. инициировать периодические приступы приливов, диареи и цианоза. Большинство бронхиальных карциноидных опухолей не обладают секреторной активностью, не метастазируют в отдаленные органы и имеют относительно доброкачественное течение на протяжении длительного времени. При бронхиальной карциноидной опухоли методом терапии является резекция. 5- и 10-летняя выживаемость при типичной карциноидной опухоли составляет 87 и 87%, при атипичной карциноидной опухоли — 56 и 35%, при крупноклеточной нейроэндокринной карциноме — 27 и 9%, при мелкоклеточной карциноме — 9 и 5% соответственно [159].

ПРОЧИЕ ОПУХОЛИ

В эту группу входят редкие доброкачественные и злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, воспалительные миофибробластические опухоли, фибромы, фибросаркомы, лимфангиолейомиоматоз, лейомиомы, липомы, лейомиосаркома, гемангиомы, гемангиоперицитомы и хондромы. Доброкачественные и злокачественные опухоли кроветворной ткани в легких подобны тем, которые наблюдают в других органах. Поражения могут быть изолированными или проявлением системного заболевания (чаще). Опухоли кроветворной ткани включают гистиоцитоз из клеток Лангерганса, неходжкинские лимфомы, лимфому Ходжкина, лимфоматоидный гранулематоз, редкую EBV-положительную В-клеточную лимфому и высокодифференцированную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (*см.* главу 13).

Гамартома легких — относительно частое поражение, которое, как правило, обнаруживают случайно в виде солитарной округлой тени, похожей на монету, при рутинной рентгенографии грудной клетки. Большинство этих опухолей одиночные, менее 3–4 см в диаметре, располагаются в периферических отделах легкого и хорошо ограничены. Гамартома легких — это узелки из соединительнотканных структур с эпителиальными щелями. Наиболее распространенный вид соединительной ткани в гамартомах — хрящ, но также могут встречаться фиброзная волокнистая ткань и жир. Эпителиальные щели выстланы мерцательным

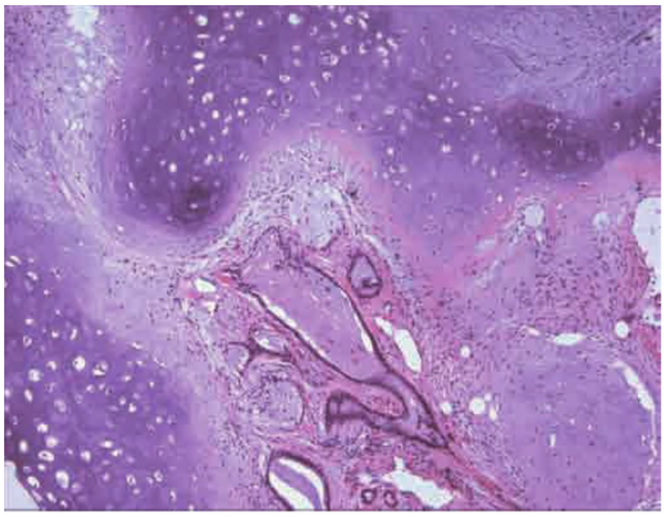


РИС. 15.47 Гамартома легких. Содержит хрящевые включения и эпителий дыхательных путей [предоставлено Dr. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

цилиндрическим эпителием или нереснитчатым эпителием легкого (рис. 15.47). Гамартомы легких имеют особые характеристики: редко наблюдаются у детей, заболеваемость растет с возрастом, присутствуют хромосомные аберрации с участием либо хромосомы 6p21, либо 12q14–q15, что указывает на клональное происхождение гамартом легких. Это позволяет утверждать, что гамартома именно новообразование, а не порок развития [138].

Воспалительная миофибробластическая опухоль — редкое образование в легких, с одинаковой частотой развивается у мужчин и женщин, часто наблюдается у детей. Основные симптомы: лихорадка, кашель, боль в груди, кровохарканье. Воспалительная миофибробластическая опухоль также может быть бессимптомной. При визуализации выявляется, как правило, одно образование округлой формы с четкими границами, располагающееся в основном на периферии легкого, с кальцификатами в 25% случаев. Макроскопически образование имеет размер 3–10 см в диаметре и серовато-белый цвет. Микроскопически опухоль состоит из веретенообразных фибробластов, миофибробластов, лимфоцитов и плазматических клеток. По периферии образования определяется фиброз. В патогенез этой опухоли вовлечен ген *ALK*, расположенный на хромосоме 2p23.

Опухоли средостения могут возникать из ткани самого средостения либо быть метастазами опухолей легких или других органов. Опухоли средостения также способны прорастать в легкие или сдавливать их. В табл. 15.13 перечислены наиболее частые опухоли в различных частях средостения (конкретные виды опухолей обсуждены в соответствующих главах).

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

В легких чаще всего наблюдаются метастатические опухоли. Карциномы и саркомы других локализаций могут метастазировать в легкие гематогенным,

ТАБЛИЦА 15.13 Опухоли и другие объемные образования средостения

Верхнее средостение
Лимфома
Тимома
Объемные образования щитовидной железы
Метастазы карцином
Опухоли паращитовидных желез

Переднее средостение
Тимома
Тератома
Лимфома
Объемные образования щитовидной железы
Опухоли паращитовидных желез

Заднее средостение
Нейрогенные опухоли (шваннома, нейрофиброма)
Лимфома
Желудочно-кишечная грыжа

Среднее средостение
Бронхогенные кисты
Перикардиальные кисты
Лимфома

лимфогенным и контактным путями. Прорастание злокачественных опухолей в легкие наиболее часто наблюдается при карциноме пищевода и лимфомах средостения.

Морфология. Структура метастазов в легких значительно варьирует. Обычно в легких определяется множество дискретных узлов в виде пушечных ядер, разбросанных по всем долям, но чаще — на периферии (рис. 15.48). В других случаях могут определяться солитарный узел, эндобронхиальные очаги, плевральные фокусы, очаги уплотнения легочной паренхимы и комбинации разных поражений. При метастазировании в легкие опухоль может иметь стелющийся тип роста, как при бронхиолоальвеолярной карциноме.

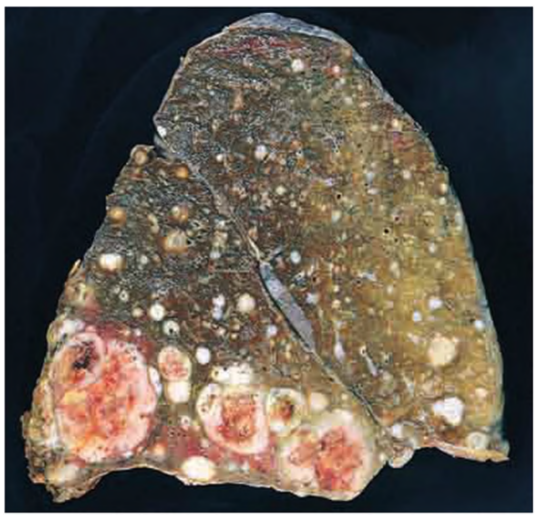


РИС. 15.48 Множественные метастазы почечно-клеточной карциномы в легком [предоставлено Dr. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

Плевра

Патология плевры чаще всего является осложнением основного заболевания, т.е. вторичным процессом. Вторичные инфекции и плевральные спайки — частые находки при аутопсии. Важнейшие первичные патологические процессы в плевре: (1) внутриплевральные бактериальные инфекции, которые развиваются в результате формирования очага отсева в плевре при транзиторной бактериемии; (2) солитарная фиброзная опухоль и злокачественная мезотелиома (*см.* далее).

ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Плевральной выпот — обычное проявление первичных и вторичных заболеваний плевры, которые могут иметь как воспалительную, так и невоспалительную природу. В норме поверхность плевры омывается серозной, относительно бесклеточной, прозрачной жидкостью в объеме не более 15 мл. Накопление плеврального выпота обусловлено следующими ситуациями:

- увеличением гидростатического давления при ХСН;
- повышением сосудистой проницаемости при пневмонии;
- снижением осмотического давления при нефротическом синдроме;
- увеличением отрицательного внутриплеврального давления при ателектазе;
- снижением лимфодренажной функции при карциноматозе средостения.

Воспалительный плевральный выпот

Серозный плеврит, серозно-фибринозный плеврит и фибринозный плеврит развиваются, по существу, при одних и тех же процессах. Фибринозный экссудат, как правило, результат более поздних, выраженных экссудативных воспалительных реакций по сравнению с более ранними стадиями плеврита, когда формируется серозный или серозно-фибринозный экссудат.

Общими причинами плеврита являются воспалительные заболевания легких, например туберкулез, пневмония, инфаркты легкого, абсцессы легкого и бронхоэктазы. Ревматоидный артрит, СКВ, уремия, системные диффузные инфекции и другие системные заболевания, а также метастатические поражения плевры могут вызвать серозный или серозно-фибринозный плеврит. Облучение, используемое в терапии опухолей легких или средостения, часто инициирует серозно-фибринозный плеврит. В большинстве случаев серозно-фибринозная реакция слабовыраженна, и экссудат либо полностью рассасывается, либо происходит склерозирование фибринозного компонента. Накопление большого количества жидкости приводит к коллапсу легких с развитием респираторного дистресс-синдрома.

Гнойный экссудат в полости плевры (*эмпиема*), как правило, является результатом бактериальной или грибковой инфекции. Проникновение возбудителя в плевру часто происходит при распространении инфекции из внутрилегочного очага, но иногда микроорганизмы в плевру попадают из отдаленного источника лимфогенным или гематогенным путем. Редко при локализации очага инфекции под диафрагмой, например при поддиафрагмальных или печеночных абсцессах, инфекционный процесс может распространиться через диафрагму в плевральную полость, обычно справа.

Эмпиема характеризуется наличием в плевральной полости неоднородного, сливкообразного желто-зеленого гноя, состоящего из массы нейтрофилов с примесью других лейкоцитов и бесклеточного детрита. При эмпиеме гной может накапливаться в больших объемах (500–1000 мл), но, как правило, количество гноя небольшое и он часто осумкован. Эмпиема может разрешиться спонтанно, однако это бывает крайне редко, в основном происходит организация экссудата с образованием плотных, жестких волокнистых спаек, которые часто облитерируют плевральные полости или охватывают легкие. В обоих случаях подвижность легких может быть серьезно ограничена.

Первичный *геморрагический плеврит* характеризуется воспалительным геморрагическим экссудатом, наблюдается нечасто, обычно при геморрагических заболеваниях, риккетсиозах и опухолевых процессах в плевральной полости. Геморрагический экссудат необходимо отличать от гемоторакса (*см.* далее). При геморрагическом плеврите нужно тщательное цитологическое исследование по поиску слущенных опухолевых клеток.

Невоспалительный плевральный выпот

Невоспалительный выпот серозной жидкости в плевральной полости называют *гидротораксом*. Жидкость прозрачная, соломенного цвета. Гидроторакс может быть односторонним или двухсторонним в зависимости от причины. Наиболее распространенная причина гидроторакса — сердечная недостаточность, поэтому он, как правило, сопровождается венозным застоем и отеком легких. Транссудат в полости плевры может накапливаться при любом другом системном заболевании, связанном с системными отеками, например при почечной недостаточности и циррозе печени.

Накопление крови в плевральной полости называют *гемотораксом*. Это почти всегда фатальное осложнение разрыва аневризмы аорты, травмы сосудов и хирургического вмешательства. Гемоторакс легко распознать по большим сгусткам в разжиженной крови.

Хилоторакс характеризуется накоплением в плевральной полости жидкости молочно-белого цвета, как правило лимфатического происхождения. Цвет хилоторакса обусловлен содержанием мелкоэмульгированных жиров. Хилоторакс наиболее часто наблюдается при травме грудного протока или его обструкции, что вызывает разрыв крупных лимфатических протоков. Данная патология встречается при злокачественных опухолях грудной полости, окклюзирующих крупные лимфатические протоки. Отдаленные метастазы могут распространяться по лимфатическим сосудам, прорастать в правый лимфатический или грудной проток и вызывать их обструкцию.

ПНЕВМОТОРАКС

Пневмоторакс характеризуется накоплением воздуха или газа в плевральной полости. Пневмоторакс может быть спонтанным, травматическим или ятрогенным.

Спонтанный пневмоторакс — осложнение любого заболевания легких, при котором происходят разрывы альвеол. Полость абсцесса в легких может соединяться с плевральной полостью напрямую или через интерстициальную ткань легких, что приводит к утечке воздуха. В последнем случае воздух просачивается в плевральную полость через ткань легкого или ткань средостения (интерстициальная эмфизема). Пневмоторакс часто ассоциируется с эмфиземой, бронхиальной астмой, туберкулезом легких.

Травматический пневмоторакс обычно обусловлен травмой грудной клетки с перфорацией легкого. При травме легкого возможны два пути накопления воздуха в плевральном пространстве: изнутри легкого и снаружи грудной клетки. Резорбция воздуха из плевральной полости при спонтанном и травматическом пневмотораксе происходит медленно (источник поступления воздуха должен быть устранен).

Наибольшее внимание клиницистов привлекает *идиопатический спонтанный пневмоторакс*, который наблюдается у относительно молодых людей, вероятно, из-за разрывов мелких периферических субплевральных пузырьков, расположенных обычно в области верхушек легких. Такой пневмоторакс, как правило, купируется спонтанно по мере рассасывания воздуха. Повторные эпизоды наблюдаются достаточно часто и могут быть весьма тяжелыми.

Как и плевральный выпот, пневмоторакс может иметь серьезные последствия — вызвать компрессию легких, коллапс, ателектаз или дыхательную недостаточность. В отдельных случаях коллапс легкого может быть значительным. Если дефект легкого работает как клапан (позволяет воздуху входить во время вдоха, но блокирует его выход во время выдоха), он создает условия для повышения давления в плевральной полости и развития *напряженного пневмоторакса*, опасного компрессией жизненно важных органов средостения и контралатерального легкого.

ОПУХОЛИ ПЛЕВРЫ

Плевра может быть поражена как первичными, так и вторичными опухолями. Чаще всего наблюдаются метастатические поражения. Источниками метастазов являются в основном первичные новообразования легких и молочной железы, реже — злокачественная опухоль другого органа. Карцинома яичников, как правило, метастазирует в брюшную и грудную полости. В большинстве случаев обнаруживают серозный или серозно-геморрагический экссудат, часто содержащий опухолевые клетки. По этой причине большое диагностическое значение имеет тщательное цитологическое исследование экссудата.

Солитарная фиброзная опухоль

Солитарную фиброзную опухоль ранее называли по-разному: *доброкачественной мезотелиомой*, *доброкачественной фиброзной мезотелиомой плевры* и *фибромой легких*. В настоящее время солитарную фиброзную опухоль относят к мягкотканным опухолям со склонностью к развитию в плевре, легких (реже) и в других местах (брюшине, перикарде, оболочке влагалища и половых путях). Опухоль часто имеет ножку, которая связывает ее с плевральной поверхностью [160]. Солитарная фиброзная опухоль представляет собой узел, который может быть небольшим (1–2 см в диаметре) или достигать огромных размеров (> 10 см), но, как правило, опухоль находится в пределах поверхности легких (рис. 15.49). Макроскопически опухоль состоит из плотной волокнистой ткани с редкими кистами, заполненными вязкой жидкостью. Микроскопически в опухоли выявляются пучки ретикулиновых и коллагеновых волокон, среди которых обнаруживаются веретенообразные клетки, напоминающие фибробласты. Иногда в опухоли могут наблюдаться признаки злокачественности (плеоморфизм клеток, митотическая активность, очаги некроза). Опухоль содержит Т-клетки CD34+ и кератин-негативные клетки, выявляемые при иммуногистохимическом исследовании. Обнаружение этих клеток лежит в основе дифференциальной диагностики солитарной фиброзной опухоли и злокачественной мезотелиомы (которая имеет другой фенотип). Солитарная фиброзная опухоль не ассоциируется с воздействием асбеста.

Злокачественная мезотелиома

Злокачественные мезотелиомы в грудной клетке развиваются из висцерального или париетального листка плевры [161, 162]. Данная опухоль в последние несколько лет приобрела большое значение из-за повышенной заболеваемости ею людей, подвергающихся воздействию асбеста в больших дозах (*см.* раздел «Пневмокониозы»). В районах США, Великобритании, Канады, Австралии и Южной Африки, где осуществляется добыча асбеста, 90% случаев мезотелиом связаны с этим минералом. Риск развития в течение жизни мезотелиомы среди лиц со значительным воздействием асбеста достигает 7–10%. Злокачественная мезотелиома, ассоциированная с асбестом, имеет длительный латентный период (25–45 лет). Повышенный риск развития этой опухоли у курящих работников асбестовой промышленности не отмечается. Этим злокачественная мезотелиома отличается от карциномы легкого, ассоциированной с асбестом, риск которой увеличивается при сочетанном воздействии асбеста и курения. Таким образом, для работников асбестовых предприятий (особенно тех, кто курит) риск умереть от карциномы легкого значительно превышает риск развития злокачественной мезотелиомы.

РИС. 15.49 Солитарная фиброзная опухоль солидного вида с кольцевидными участками [предоставлено Dr. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

В легких пациентов с мезотелиомами обнаруживают повышенное количество *асбестовых телец* (*см.* рис. 15.20). Другим маркером воздействия асбеста являются *бляшки* (*см.* ранее).

Цитогенетические исследования злокачественных мезотелиом показали, что в 60–80% случаев были делеции в хромосомах 1p, 3p, 6q, 9p или 22q, а в 31% случаев — мутации *p16*. Частота мутаций *p53* низкая, хотя накопление белка p53 обнаруживают иммуногистохимически в 70% злокачественных мезотелиом.

Некоторые исследователи выявили ДНК-содержащий вирус SV40 (вирус 40 обезьян) в злокачественных мезотелиомах плевры (в 60–80% случаев) и злокачественных мезотелиомах брюшины (в меньшем количестве случаев). Т-антиген SV40 является мощным канцерогеном, который связывает и инактивирует некоторые критические регуляторы роста, в частности p53 и RB. Участие SV40 в патогенезе злокачественной мезотелиомы остается дискуссионным [163].

Морфология. Злокачественная мезотелиома диффузно поражает плевральную полость, что сопровождается, как правило, выраженным плевральным выпотом и прямой инвазией в структуры грудной клетки. Пораженные легкие покрываются толстым слоем мягкой, желатиноподобной желтоватой опухолевой ткани (рис. 15.50).

Микроскопически злокачественная мезотелиома может быть эпителиоидной (60%), саркоматоидной (20%) или смешанной (20%). Это согласуется с тем, что мезотелиальные клетки имеют потенциал для дифференцировки как в эпителиальные клетки, как и в мезенхимальные стромальные клетки.

Эпителиоидная мезотелиома при микроскопическом исследовании состоит из кубических, цилиндрических либо уплощенных клеток, которые образуют трубчатые или папиллярные структуры, напоминающие аденокарциному (рис. 15.51A). По макроскопической картине и гистологически эпителиоидную мезотелиому порой трудно отличить от аденокарциномы легкого. Злокачественные мезотелиомы характеризуются: (1) положительным окрашиванием кислых мукополисахаридов, предварительно обработанных гиалуронидазой; (2) отсутствием карциноэмбрионального антигена и других эпителиальных антигенов из группы гликопротеинов (маркеров, как правило, выраженных в аденокарциномах); (3) сильным окрашиванием кератина с преимущественно перинуклеарной локализацией; (4) положительным окрашиванием на кальретинин

РИС. 15.50 Злокачественная мезотелиома. Обратите внимание на ткань опухоли в виде плотных желтоватых масс, окружающих легкое наподобие капсулы и распространяющихся по наружной поверхности утолщенной плевры (легкое рассечено пополам).

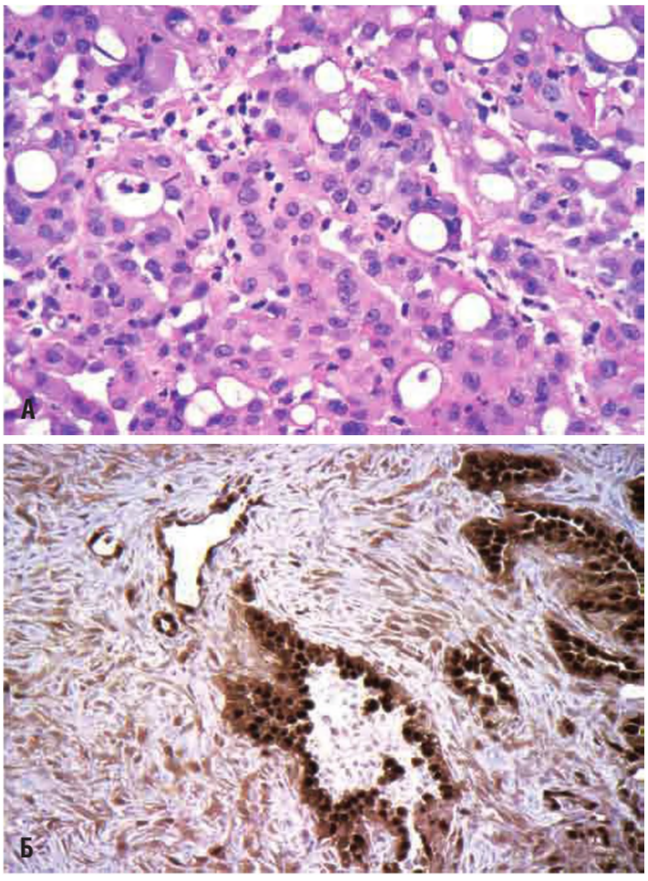


РИС. 15.51 Гистологические типы злокачественной мезотелиомы. **(А)** Эпителиоидная злокачественная мезотелиома. **(Б)** Смешанная злокачественная мезотелиома. Выявление кальретинина (иммунопероксидазный метод). Эпителиальный компонент имеет выраженный темно-коричневый цвет, в то время как саркоматоидный компонент окрашен слабо [предоставлено Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL].

(*см.* рис. 15.51Б), антиген опухоли Вильмса 1 (WT1), цитокератин 5/6 и D2-40; (5) наличием длинных микроворсинок и обилия тонофиламентов, но отсутствием корешков микроворсинок и пластинчатых телец (рис. 15.52Б).

Особенности иммуноцитохимического окрашивания являются диагностическим стандартом в большинстве случаев. При микроскопическом исследовании мезенхимальная злокачественная мезотелиома состоит из веретенообразных саркоматозных клеток, напоминающих клетки фибросаркомы (*саркоматоидная мезотелиома*). *Смешанная мезотелиома* содержит как эпителиоидный, так и саркоматоидный компоненты (*см.* рис. 15.51Б).

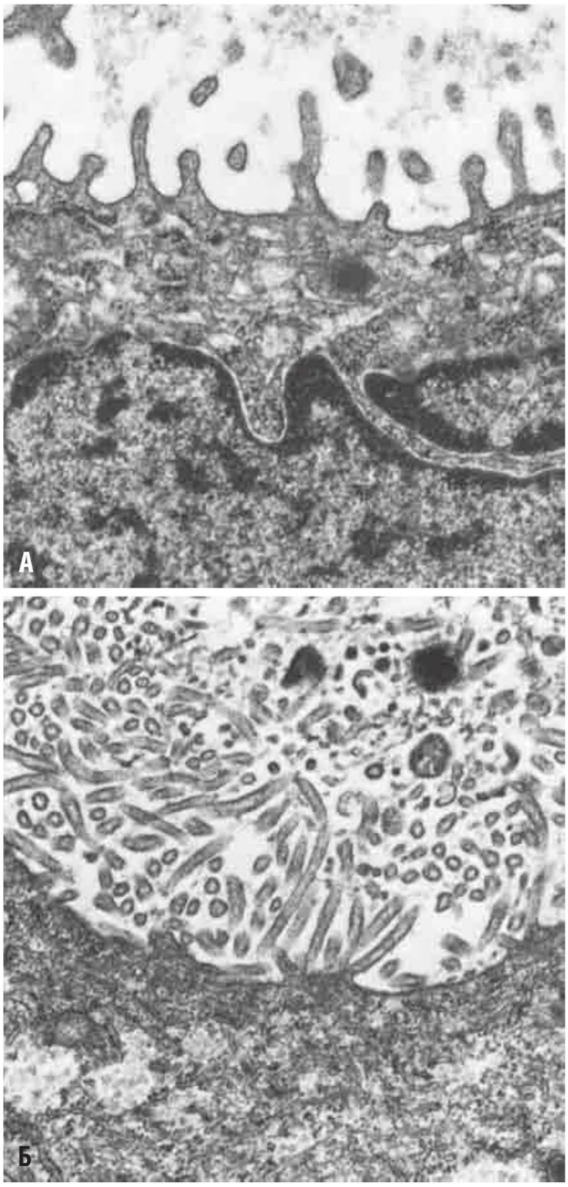


РИС. 15.52 **(А)** Ультраструктурные особенности аденокарциномы легкого: наличие коротких и широких микроворсинок. **(Б)** Злокачественная мезотелиома, в которой много длинных микроворсинок [предоставлено Dr. Noel Weidner, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, CA].

Клинические признаки. Основные признаки — боль в груди, одышка и рецидивирующий плевральный выпот. Асбестоз легких (фиброз) присутствует только у 20% лиц со злокачественной мезотелиомой плевры. Легкие поражаются из-за прямого прорастания опухоли, часто происходит метастазирование в прикорневые лимфатические узлы, печень и другие отдаленные органы. 50% пациентов умирают в течение 12 мес после постановки диагноза, лишь немногие живут более 2 лет. «Агрессивная» терапия (экстраплевральная пневмонэктомия, химиотерапия, лучевая терапия) может улучшить прогноз у некоторых пациентов с эпителиоидной мезотелиомой.

Перитонеальная мезотелиома имеет особенно выраженную связь с тяжелым воздействием асбеста; 50% таких пациентов имеют фиброз легких. В ≈ 50% случаев заболевание ограничивается брюшной полостью. Вовлечение кишечника приводит к смерти от кишечной непроходимости или истощения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Askin FB: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child, 2nd ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2007.
2. Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet 369:1553, 2007.
3. Suratt BT, Parsons PE: Mechanisms of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 27:579, 2006.
4. Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 27:337, 2006.
5. Rubenfeld GD et al.: Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 353:1685, 2005.
6. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000.
7. Vouriekis JS et al.: Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. Medicine 79:369, 2000.
8. Katzenstein AL et al.: Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am J Surg Pathol 10:256, 1986.
9. Bouros D et al.: Acute interstitial pneumonia. Eur Respir J 15:412, 2000.
10. Katzenstein AL: Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease, 4th ed. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2006.
11. Hogg JC et al.: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 350:2645, 2004.
12. Marsh SE et al.: Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 63:761, 2008.
13. Shaw RJ et al.: The role of small airways in lung disease. Respir Med 96:67, 2002.
14. Barnes PJ: Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 160:S72, 1999.
15. Snider G: The definition of emphysema: report of the National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. Am Rev Respir Dis 132:182, 1985.
16. Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular Lung and Blood Disease. National Institutes of Health; 2007.
17. Rabe KF et al.: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 176:352, 2007.
18. Wright JL: Emphysema: concepts under change — a pathologist's perspective. Mod Pathol 8:873, 1995.
19. Cazzola M et al.: One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 101:1049, 2007.
20. Pauwels RA et al.: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 163:1256, 2001.
21. Kim V et al.: New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 5:478, 2008.
22. Taraseviciene-Stewart L, Voekel NF: Molecular pathogenesis of emphysema. J Clin Invest 118:394, 2008.
23. Kohnlein T, Welte T: Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Med 121:3, 2008.
24. deMello DE, Reid L: Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
25. Hogg JC, Timens W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Rev Path Mech Dis 4:435, 2009.
26. Thurlbeck WM: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
27. Bloemen K et al.: The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. Immunol Lett 113:6, 2007.
28. Green RH et al.: The reclassification of asthma based on subphenotypes. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7:43, 2007.
29. Corne JM, Holgate ST: Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. Thorax 52:380, 1997.
30. Galli SJ et al.: The development of allergic inflammation. Nature 24:445, 2008.
31. Shelhamer JH et al.: NIH conference. Airway inflammation. Ann Intern Med 123:288, 1995.
32. Lilly CM et al.: Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. J Clin Invest 99:1767, 1997.
33. Costa JJ et al.: The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. JAMA 278:1815, 1997.
34. Barnes PJ: Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management. New York, Marcel Dekker, 1996.
35. Schaub B et al.: The many faces of hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 117:969, 2006.
36. Moffat MF: Genes in asthma: new genes and new ways. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8:411, 2008.
37. Martinez FD: CD14, endotoxin, and asthma risk: Actions and interactions. Proc Am Thorac Soc 4:221, 2007.
38. Kabesch M: A glitch the switch? Of endotxin, CD14, and allergy. Am J Respir Crit Care Med 174:365, 2006.
39. Shapiro SD, Owen CA: ADAM-33 surfaces as an asthma gene. N Engl J Med 347:936, 2002.
40. Barnes KC: Genetics of asthma. Available at <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic> (2008). Accessed March 2008.
41. Ober C et al.: Effect of variation in *CHI3L1* on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. N Eng J Med 358:1682, 2008.
42. Ackerman SJ et al.: Charcot-Leyden crystal protein (galectin-10) is not a dual function galectin with lysophospholipase activity but binds a lysophospholipase inhibitor in a novel structural fashion. J Biol Chem 277:14859, 2002.
43. Solway J, Irvin CG: Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. N Engl J Med 356:1367, 2007.
44. Luce L: Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
45. Barker AF: Bronchiectasis. N Engl J Med 346:1383, 2002.
46. Notarangelo LD et al.: Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. Respiration 74:264, 2007.
47. Morrissey BM: Pathogenesis of bronchiectasis. Clin Chest Med 28:289, 2007.
48. Bush A et al.: Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. Arch Dis Child 92:1136, 2007.
49. Al-Alawi A et al.: *Aspergillus*-related lung disease. Can Respir J 12:377, 2005.
50. Lazarus AA et al.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Dis Mon 54:547, 2008.
51. Parameswaran GI, Murphy TF: Infections in chronic lung diseases. Infect Dis Clin North Am 21:673, 2007.
52. Collard HR, King TE, Jr.: Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. Arch Intern Med 163:17, 2003.

53. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002.
54. Noble PW, Homer RJ: Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. Clin Chest Med 25:749, 2004.
55. Scotton CJ, Chambers RC: Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. Chest 132:1311, 2007.
56. Tsakiri KD et al.: Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. Proc Natl Acad Sci USA 104:7552, 2007.
57. Armanios MY et al.:Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 356:1317, 2007.
58. Li H et al.: Transforming growth factor beta suppresses human telomerase reverse transcriptase (hTERT) by Smad3 interactions with c-Myc and the *hTERT* gene. J Biol Chem 281:25588, 2006.
59. Wang XM et al.: Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. J Exp Med 203:2895, 2006.
60. Verma S, Slutsky AS: Idiopathic pulmonary fibrosis — new insights. N Engl J Med 356:1370, 2007.
61. Visscher DW, Myers JL: Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 3:322, 2006.
62. Noth I, Martinez FJ: Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 132:637, 2007.
63. Katzenstein AL, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 18:136, 1994.
64. du Bois R, King TE, Jr.: Challenges in pulmonary fibrosis × 5: the NSIP/UIP debate. Thorax 62:1008, 2007.
65. Travis WD et al.: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. Am J Surg Pathol 24:19, 2000.
66. Cordier JF: Cryptogenic organising pneumonia. Eur Respir J 28:422, 2006.
67. Kim DS: Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. Curr Opin Pulm Med 12:346, 2006.
68. Dockery DW et al.: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med 329:1753, 1993.
69. Pope CA, 3rd et al.: Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? Environ Health Perspect 103:472, 1995.
70. Borm PJ: Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. Inhal Toxicol 14:311, 2002.
71. Yucesoy B, Luster MI: Genetic susceptibility in pneumoconiosis. Toxicol Lett 168:249, 2007.
72. Izmerov NF et al.: Genetic-biochemical criteria for individual sensitivity in development of occupational bronchopulmonary diseases. Cent Eur J Public Health 10: 35, 2002.
73. Green F, Vallyathan V: Pathology of Occupational Lung Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1998.
74. Godleski JJ: Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
75. Vanhee D et al.: Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Eur Respir J 8:834, 1995.
76. Ding M et al.: Diseases caused by silica: mechanisms of injury and disease development. Int Immunopharmacol 2:173, 2002.
77. Kazan-Allen L: Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. Lung Cancer 49:S3, 2005.
78. Becklake MR et al.: Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. Int J Tuberc Lung Dis 11:356, 2007.
79. Kamp DW, Weitzman SA: The molecular basis of asbestos induced lung injury. Thorax 54:638, 1999.
80. Hammond EC et al.: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann N Y Acad Sci 330:473, 1979.
81. Van Cleemput J, et al.: Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. Am J Respir Crit Care Med 163:705, 2001.
82. Rossi SE et al.: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. Radiographics 20:1245, 2000.
83. Movsas B et al.: Pulmonary radiation injury. Chest 111:1061, 1997.
84. Abratt RP, Morgan GW: Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. Lung Cancer 35:103, 2002.
85. Rosen Y: Pathology of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 28:36, 2007.
86. Baughman RP et al.: Sarcoidosis. Lancet 361:1111, 2003.
87. Zissel G et al.: Sarcoidosis — immunopathogenetic concepts. Semin Respir Crit Care Med 28:3, 2007.
88. Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim J: The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. J Intern Med 253:18, 2003.
89. du Bois RM et al.: Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? J Intern Med 253:4, 2003.
90. Ma Y et al.: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. Semin Diagn Pathol 24:150, 2007.
91. Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. Curr Opin Rheumatol 13:84, 2001.
92. Sharma OP, Fujimura N: Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. Semin Respir Infect 10:96, 1995.
93. Ismail T et al.: Extrinsic allergic alveolitis. Respirology 11:262, 2006.
94. Silva CI et al.: Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 188:334, 2007.
95. Kita H et al.: Cytokine production at the site of disease in chronic eosinophilic pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 153:1437, 1996.
96. Jeong YJ et al.: Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. Radiographics 27:617, 2007.
97. Hidalgo A et al.: Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol 16:2463, 2006.
98. Nicholson AG et al.: The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 162:2213, 2000.
99. Fraig M et al.: Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. Am J Surg Pathol 26:647, 2002.
100. Uchida K et al.: GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 356:567, 2007.
101. Garmany TH et al.: Surfactant composition and function in patients with *ABCA3* mutations. Pediatr Res 59:801, 2006.
102. Hamvas A et al.: Genetic disorders of surfactant proteins. Neonatology 91:311, 2007.
103. Ioachimescu OC, Kavuru MS: Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 3:149, 2006.
104. Simonneau G et al.: Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:5S, 2004.
105. Runo JR, Loyd JE: Primary pulmonary hypertension. Lancet 361:1533, 2003.
106. Mark EJ et al.: Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. N Engl J Med 337:602, 1997.
107. Pietra GG et al.: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:25S, 2004.
108. Tuder RM et al.: Pathology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 28:23, 2007.
109. Fuster V et al.: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 70:580, 1984.
110. Alam S, Palevsky HI: Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28:91, 2007.
111. Strauss WL, Edelman JD: Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28:127, 2007.
112. Langleben D: Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28:117, 2007.
113. Klinger JR: The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. Clin Chest Med 28:143, 2007.
114. O'Callaghan D, Gaine SP: Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28:169, 2007.

115. Hudson BG et al.: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. N Engl J Med 348:2543, 2003.
116. Travis WD, Fleming MV: Vasculitis of the lung. Pathology 4:23, 1996.
117. Gunnarsson A et al.: Molecular properties of the Goodpasture epitope. J Biol Chem 275:30844, 2000.
118. Lazor R et al.: Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. Medicine 86:181, 2007.
119. Collard HR, Schwarz MI: Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 25:583, 2004.
120. Nuesslein TG et al.: Pulmonary haemosiderosis in infants and children. Paediatr Respir Rev 7:45, 2006.
121. Pennington JE: Respiratory Infections: Diagnosis and Management, 3rd ed. New York, Raven Press, 1994.
122. Bartlett JG et al.: Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 26:811, 1998.
123. Roche RJ, Moxon ER: Phenotypic variation of carbohydrate surface antigens and the pathogenesis of *Haemophilus influenzae* infections. Trends Microbiol 3:304, 1995.
124. Hasleton P: Spencer's Pathology of the Lung. New York, McGraw-Hill, 1996.
125. Kahn JS: Newly identified respiratory viruses. Pediatr Infect Dis J 26:745, 2007.
126. Arnheiter H et al.: Transgenic mice with intracellular immunity to influenza virus. Cell 62:51, 1990.
127. Gorman OT et al.: Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution, and stasis. Curr Top Microbiol Immunol 176:75, 1992.
128. Taubenberger JK et al.: Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 275:1793, 1997.
129. Tumpey TM et al.: Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. Proc Natl Acad Sci U S A 99:13849, 2002.
130. Gambotto A et al.: Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. Lancet 371:1464, 2008.
131. Deffrasnes C et al.: Human metapneumovirus. Semin Respir Crit Care Med 28:213, 2007.
132. Peiris JS et al.: The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 349:2431, 2003.
133. Lomotan JR et al.: Aspiration pneumonia. Strategies for early recognition and prevention. Postgrad Med 102:225, 1997.
134. Joseph Wheat L: Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 11:488, 2003.
135. Rosenow EC, 3rd: Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. Clin Chest Med 11:55, 1990.
136. Yousem SA et al.: Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. J Heart Lung Transplant 15:1, 1996.
137. Trulock EP et al.: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. J Heart Lung Transplant 26:782, 2007.
138. Travis WD: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, IARC Press, 2004.
139. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008.
140. US Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Agency UEP. Washington, D.C., 1992.
141. Marchevsky A: Surgical Pathology of Lung Neoplasms. New York, Marcel Dekker, 1990.
142. Samet JM: Indoor radon and lung cancer. Estimating the risks. West J Med 156:25, 1992.
143. Pershagen G et al.: Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. N Engl J Med 330:159, 1994.
144. Frumkin H, Samet JM: Radon. CA Cancer J Clin 51:337, 2001.
145. Mitsuo et al.: A translational view of molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Oncol 2:327, 2007.
146. Makowski L, Hayes DN: Role of LKB1 in lung cancer development. Brit J Cancer 99:683, 2008.
147. Wistuba II, Gazdar AF: Lung cancer preneoplasia. Review in Advance 1:331, 2006.
148. Schwartz AG et al.: Molecular epidemiology of lung cancer. Carcinogenesis 28:507, 2007.
149. Hung RJ: A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature 452:633, 2008.
150. Sun S et al.: Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat Rev Cancer 7:778, 2007.
151. Wahbah M et al.: Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. Ann Diagn Pathol 11:89, 2007.
152. el-Torky M et al.: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. Cancer 65:2361, 1990.
153. Hoffmann D et al.: The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. Crit Rev Toxicol 26:199, 1996.
154. Herbst RS et al.: Molecular origins of cancer: Lung Cancer. N Eng J Med 359:1367, 2008.
155. Yousem SA, Beasley MB: Bronchioloalveolar carcinoma: a review of current concepts and evolving issues. Arch Pathol Lab Med 131:1027, 2007.
156. Sakuma Y et al.: Epidermal growth factor receptor gene mutations in atypical adenomatous hyperplasias of the lung. Mod Pathol 20:967, 2007.
157. Sekido Y et al.: Molecular genetics of lung cancer. Annu Rev Med 54:73, 2003.
158. Patel AM et al.: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Mayo Clin Proc 68:278, 1993.
159. Travis WD et al.: Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 22:934, 1998.
160. Gold JS et al.: Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. Cancer 94:1057, 2002.
161. Corson JM: Pathology of diffuse malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9:347, 1997.
162. Greillier L, Astoul P: Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases. Respiration 76:1, 2008.
163. Rivera Z et al.: The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. Curr Opin Pulmon Med 14:316, 2008.

16

Голова и шея

■ **ПОЛОСТЬ РТА 838**

Зубы и поддерживающие структуры 838
Кариес 838
Гингивит 839
Периодонтит 839
Воспалительные реактивные опухолеподобные образования 839
Фибропролиферативные поражения 839
Афтозные язвы 840
Глоссит 841
Инфекции 841
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 841
Инфекции, вызванные другими вирусами 841
Кандидоз полости рта 842
Глубокие микозы 842
Проявления системных заболеваний 842
Волосатая лейкоплакия 842
Опухоли и предраковые состояния 842
Лейкоплакия и эритроплакия 842
Плоскоклеточная карцинома 845
Одонтогенные кисты и опухоли 847

■ **ВЕРХНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ 848**

Нос 848
Воспалительные заболевания 848
Некротизирующие заболевания 849
Носоглотка 850
Воспалительные заболевания 850
Опухоли носа, придаточных пазух носа и носоглотки 850
Гортань 851
Воспалительные заболевания 852
Реактивные узелковые образования 852
Плоскоклеточная папиллома и папилломатоз 852
Карцинома гортани 852

■ **УШИ 854**

Воспалительные заболевания 854
Отосклероз 854
Опухоли 854

■ **ШЕЯ 855**

Бранхиогенные кисты 855
Кисты щитовидно-язычного протока 855
Параганглиома 855

■ **СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ 856**

Ксеростомия 856
Воспалительные заболевания 857
Опухоли 858
Плеоморфная аденома 858
Опухоль Уортина 859
Мукоэпидермоидная карцинома 860
Другие опухоли слюнных желез 861

Болезни головы и шеи разнообразны: от банальной простуды до редких опухолей носа.

Заболевания, выбранные для обсуждения в данном учебнике, объединены, подчас произвольно, в группы согласно анатомическим областям: (1) полость рта; (2) верхние дыхательные пути, включая нос, придаточные пазухи носа и гортань; (3) уши; (4) шея; (5) слюнные железы.

ПОЛОСТЬ РТА

Полость рта — это своего рода зловещая пещера, вход в которую ограждают верхние и нижние отроги (к сожалению, очень легко разрушающиеся). Полость рта изобилует микроорганизмами, часть которых потенциально опасна. Из множества заболеваний полости рта, при которых поражаются зубы и поддерживающие их структуры, слизистые оболочки, губы и язык, будут рассмотрены только наиболее часто встречающиеся и важные.

Зубы и поддерживающие структуры

Зубы участвуют в нескольких важных процессах, включая акт жевания и речь. Прежде чем перейти к описанию патологии зубов, полезно коротко рассмотреть их анатомию в норме. Как известно, зубы плотно фиксированы в челюстях и окружены слизистой оболочкой десны (рис. 16.1). Анатомическая коронка зуба, выступающая в полость рта, покрыта *эмалью* — плотной инертной бесклеточной тканью, самой высокоминерализованной тканью организма. Под эмалью

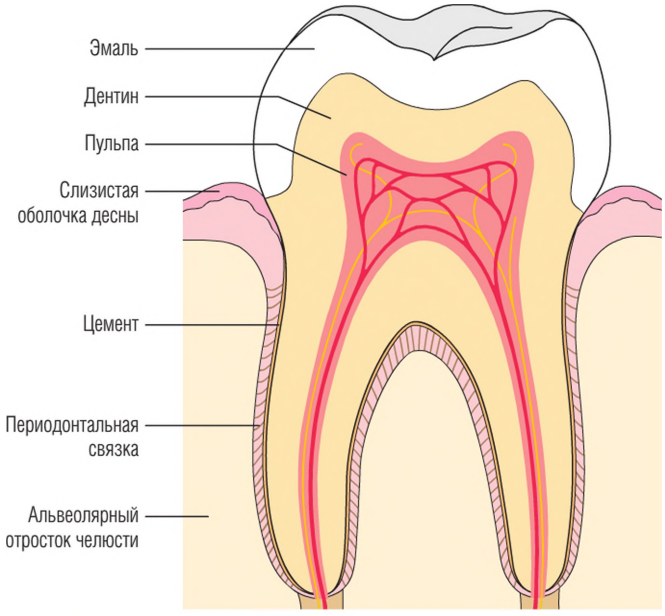


РИС. 16.1 Схема строения зуба и окружающих тканей.

расположен слой *дентина* — соединительной ткани специального типа, образующей бóльшую часть твердых тканей зуба. В отличие от эмали дентин содержит клетки и множество дентинных канальцев, в которых расположены цитоплазматические отростки одонтобластов. Эти клетки, располагающиеся на границе между дентином и пульпой, при соответствующей стимуляции могут синтезировать новый (вторичный) дентин. *Пульпа* представляет собой рыхлую, окруженную дентином волокнистую соединительную ткань с многочисленными нервными волокнами, лимфатическими и кровеносными капиллярами.

Для нормального акта жевания зубы должны не только состоять из достаточно твердой ткани, но и быть плотно фиксированы к челюстям. Однако при чересчур плотной фиксации зубов давление, оказываемое на них во время акта жевания, было бы чрезмерным, что приводило бы к разрушению и потере зубов. В связи с этим зубы у млекопитающих фиксированы к альвеолярным отросткам челюстей посредством *периодонтальной связки*, обеспечивающей прочное, однако подвижное соединение, которое может противостоять силам, возникающим при жевании. Периодонтальная связка одной стороной прикреплена к альвеолярному отростку челюсти, а другой — к *цементу*, который покрывает дентин корней зубов и, подобно строительному цементу, фиксирует к ним связку.

КАРИЕС

Кариес (разрушение зубов) — одно из наиболее частых заболеваний в мире и самая частая причина потери зубов у людей до 35 лет. Кариес — очаговое разрушение зуба в результате деминерализации ткани зуба кислыми продуктами жизнедеятельности бактерий, обитающих в полости рта и обладающих способностью к ферментации сахаров. Традиционно заболеваемость кариесом выше в развитых странах, в которых широкое распространение получили продукты, содержащие большое количество простых углеводов. Однако некоторые общемировые тенденции могут изменить эту ситуацию. Во-первых, частота кариеса значительно снизилась в таких странах, как США, где обыденной практикой стали правильная гигиена полости рта и фторирование питьевой воды. Фториды встраиваются в кристаллические структуры эмали с образованием фторапатитов, что обеспечивает устойчивость зубов к

кислым продуктам жизнедеятельности бактерий. Во-вторых, из-за глобализации мировой экономики все возрастающие объемы продуктов, богатых простыми углеводами, экспортируются в развивающиеся страны. С учетом этого можно предположить, что частота кариеса в этих регионах в ближайшие десятилетия будет резко возрастать.

ГИНГИВИТ

Десна — это часть слизистой оболочки полости рта, состоящая из многослойного неороговевающего плоского эпителия и покрывающая альвеолярные отростки челюстей. *Гингивит* — воспаление десны и подлежащих мягких тканей. Обычно гингивит возникает в результате несоблюдения гигиены полости рта, что приводит к отложению зубного налета и зубного камня.

Зубной налет — это вязкая, обычно бесцветная биопленка, образующаяся на поверхности зубов и в зонах их контактов. В ее формировании участвуют бактерии полости рта, белки слюны и слущенные эпителиальные клетки. Если зубной налет не удалять, со временем он минерализуется, образуя *зубной камень*. Бактерии, живущие в зубном налете, разлагая пищевые сахара, выделяют кислоту, которая разрушает эмалевое покрытие зуба. Очаги деструкции эмали приводят к развитию кариеса.

Налет, образовавшийся под пришеечной частью десны, может стать причиной гингивита. Хронический гингивит характеризуется гиперемией, отеком и кровоточивостью, а также изменением формы десны и нарушением ее прилегания к зубам. Гингивит может возникать в любом возрасте, но чаще он встречается и имеет более тяжелое течение у взрослых (от 40 до 60% всех случаев). Это обратимое заболевание; терапия заключается в уменьшении образования зубного налета и зубного камня посредством чистки зубов, использования зубной нити и регулярных визитов к стоматологу [1].

ПЕРИОДОНТИТ

Периодонтит — воспалительный процесс, при котором страдают поддерживающие структуры зуба: периодонтальные связки, альвеолярный отросток челюсти и цемент. По мере прогрессирования периодонтит может привести к развитию серьезных осложнений, в т.ч. к нарушению фиксации зуба из-за полного разрушения периодонтальной связки и альвеолярного отростка челюсти. В результате этого происходит расшатывание зубов и их потеря.

Патогенез периодонтита до конца не ясен. До 1960-х гг. считалось, что длительно существующий гингивит постепенно прогрессирует в периодонтит. Однако в настоящее время периодонтит считают самостоятельным заболеванием, при котором по непонятным пока причинам происходит резкое изменение состава микрофлоры в полости рта [2]. Это изменение вместе с другими условиями, например несоблюдением гигиены полости рта, считают важными звеньями патогенеза периодонтита. Данную точку зрения подтверждает и различный состав зубного налета, взятого из непораженного и воспаленного периодонта. В налете из непораженных участков преобладает факультативная грамположительная флора, тогда как налет из зон периодонтита содержит анаэробные и микроаэрофильные грамотрицательные микроорганизмы. В норме в полости рта обитают до 300 видов бактерий, но периодонтит у взрослых чаще всего ассоциируется с *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*.

Периодонтит может быть компонентом различных системных заболеваний, таких как СПИД, лейкемия, болезнь Крона, сахарный диабет, синдром Дауна, саркоидоз, а также синдромов, связанных с дефектами системы полиморфно-ядерных лейкоцитов (синдрома Чедиака–Хигаси, агранулоцитоза и циклической нейтропении). Кроме того, периодонтит сам может быть причиной некоторых серьезных системных заболеваний, например инфекционного эндокардита, абсцессов легких и головного мозга, а также некоторых неблагоприятных исходов беременности [3, 4].

Воспалительные реактивные опухолеподобные образования

Некоторые патологические процессы в мягких тканях полости рта имеют реактивную природу и представляют собой очаги воспаления, внешне похожие на опухоль или язву, поэтому необходимо гистологическое исследование. Реактивные узловые поражения полости рта наблюдаются достаточно часто и имеют различную микроскопическую картину. Наиболее частыми фибропролиферативными поражениями в полости рта являются фиброма (61%), периферическая оссифицирующая фиброма (22%), пиогенная гранулема (12%) и периферическая гигантоклеточная гранулема (5%) [5]. Самыми частыми язвенными повреждениями являются травматические и афтозные язвы.

ФИБРОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Фиброма в результате механического раздражения (рис. 16.2) преимущественно развивается в слизистой оболочке щеки по линии смыкания зубов или в обла-

РИС. 16.2 Фиброма. Бледно-розовый узелок, экзофитно растущий на слизистой оболочке щеки.

сти зубодесневого края. Фиброма представляет собой узлообразные массы фиброзной ткани с немногочисленными клетками воспаления и снаружи покрыта многослойным плоским эпителием. Лечат данное образование путем радикального иссечения.

Пиогенная гранулема (рис. 16.3) — это хорошо васкуляризованное патологическое образование на ножке, обычно развивающееся на десне у детей, молодых людей и часто у беременных (так называемая *опухоль беременности*). Поверхность образования обычно изъязвлена, цвет варьирует от красного до фиолетового. В некоторых наблюдениях отмечается очень быстрый рост образования, что позволяет предположить его злокачественную природу.

Гистологически пиогенная гранулема имеет многочисленные пролиферирующие сосуды, сходные с таковыми в грануляционной ткани. Из-за такой микроскопической картины некоторые исследователи считают пиогенные гранулемы одной из форм капиллярной гемангиомы (*см.* главу 11). Как и гемангиомы, пиогенные гранулемы часто подвергаются обратному развитию, особенно после родов, а также фиброзному перерождению, иногда превращаясь в периферические оссифицирующие фибромы. Метод лечения — радикальное иссечение.

Периферическая оссифицирующая фиброма — относительно частое патологическое образование на десне, имеющее скорее реактивную, чем истинно опухолевую природу. Причина неизвестна. Чаще всего наблюдаются у девочек-подростков. Некоторые периферические оссифицирующие фибромы образуются в результате созревания длительно существующих пиогенных гранулем.

Периферические оссифицирующие фибромы представляют собой узлы красного цвета с изъязвленной поверхностью. Клинически такие фибромы часто ошибочно принимают за пиогенные гранулемы. Радикальное иссечение фибромы с подлежащими тканями до надкостницы является тактикой выбора, однако в 15–20% случаев заболевание рецидивирует.

Периферическая гигантоклеточная гранулема — еще одно патологическое образование на десне, иногда с участками изъязвления. Клинические проявления сходны с клинической картиной пиогенной гранулемы, однако периферическая гигантоклеточная гранулема имеет синевато-фиолетовый цвет, тогда как пиогенная гранулема — ярко-красная. Гистологическая картина этих патологических образований абсолютно разная. Периферическая гигантоклеточная гранулема представлена причудливыми скоплениями гигантских клеток инородных тел, окруженными фиброваскулярной стромой. Несмотря на то что капсулы у гранулемы нет, она хорошо отграничена от окружающих тканей и ее легко иссечь. Периферическую гигантоклеточную гранулему необходимо отличать от центральных гигантоклеточных гранулем, локализующихся в верхней или нижней челюсти, и от гистологически сходных, но часто множественных «коричневых опухолей», наблюдаемых при гиперпаратиреозе (*см.* главу 24).

АФТОЗНЫЕ ЯЗВЫ

Эти часто встречающиеся поверхностные дефекты слизистой оболочки полости рта наблюдаются у ≈ 40% населения США [6]. Обычно они возникают в течение первых 20 лет жизни, очень болезненны и склонны к рецидивированию. Типичны семейные случаи заболевания.

Одиночные или множественные афтозные язвы представляют собой поверхностные участки гиперемии, покрытые тонким слоем экссудата и окруженные узкой зоной эритемы (рис. 16.4). Подлежащий воспалительный инфильтрат сначала имеет преимущественно мононуклеарный характер, однако в дальнейшем в нем появляются многочисленные нейтрофилы из-за присоединившейся бактериальной инфекции. Афтозная язва может спонтанно разрешаться в течение 7–10 дней или упорно персистировать в течение недель. Причина афтозных язв неизвестна. В большинстве случаев язвы не опасны, а скорее доставляют

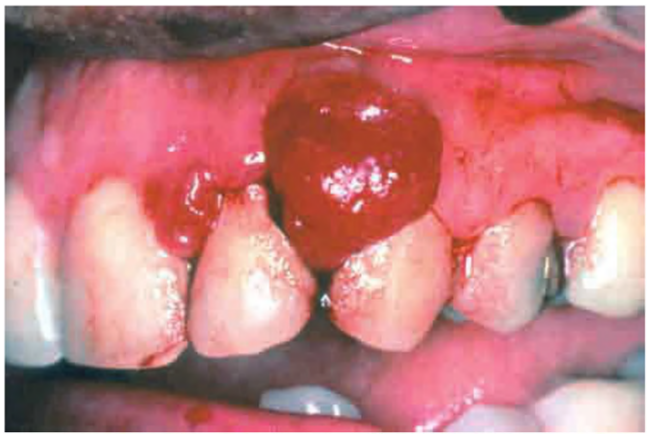


РИС. 16.3 Пиогенная гранулема. Ярко-красное кровоточащее образование, экзофитно растущее на слизистой оболочке десны.

РИС. 16.4 Афтозная язва с ярко-красным венчиком, окружающим желтоватую гнойно-фибринозную пленку.

дискомфорт из-за болезненности. Лечение только симптоматическое. Рецидивирующие афтозные язвы могут ассоциироваться с целиакией и воспалительными заболеваниями кишечника.

ГЛОССИТ

Термин «глоссит» (*воспаление языка*) иногда используют для обозначения покраснения языка при некоторых дефицитных состояниях. Это покраснение связано с атрофией сосочков языка и истончением его слизистой оболочки, в результате чего проявляются подлежащие сосуды. В некоторых условиях атрофические изменения действительно приводят к воспалению и даже появлению эрозий. Такие изменения языка могут быть при дефиците витамина B_{12} (*пернициозная анемия*), рибофлавина, ниацина или пиридоксина. Сходные изменения иногда сопровождают спру и железодефицитную анемию, часто осложненную дефицитом одного из витаминов группы В.

Сочетание дефицита железа, глоссита и дисфагии (болезненного глотания) часто характерно для *синдрома Пламмера–Винсона* (или *Патерсона–Келли*).

Глоссит с язвами (иногда располагающимися вдоль латерального края языка) может также наблюдаться при разрушении кариозных зубов, плохо подогнанных зубных протезах и, реже, при сифилисе, ингаляционных ожогах или употреблении едких химических веществ.

Инфекции

Слизистая оболочка полости рта очень устойчива к собственной микрофлоре и обладает многочисленными защитными механизмами, включая конкурентное подавление потенциальных патогенов низковирулентными микроорганизмами, выделение секреторного IgA и других иммуноглобулинов подслизистыми скоплениями лимфоцитов и плазматических клеток, антибактериальное действие слюны, а также смывающее действие пищи и напитков. Любое снижение эффективности этих барьеров (например, при иммунодефиците или нарушении баланса микрофлоры при использовании антибиотиков) создает условия для развития инфекций полости рта.

Большинство инфекций обсуждены в главе 8, здесь же мы кратко перечислим их принципиальные особенности.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Большинство герпетических инфекций челюстно-лицевой области вызывает вирус простого герпеса 1-го типа. Однако в последнее время из-за изменения сексуального поведения воспаление в полости рта все чаще вызывает герпес-вирус 2-го типа (*генитальный герпес*).

Первичная герпетическая инфекция обычно развивается у детей в возрасте от 2 до 4 лет, часто протекает бессимптомно и не отражается на заболеваемости. В ≈ 10–20% наблюдений первичная инфекция манифестирует в форме *острого герпетического гингивостоматита*, при котором отмечается быстрое формирование пузырьков и эрозий в полости рта, преимущественно на слизистой оболочке десны. Эти образования часто сопровождаются лимфаденопатией, лихорадкой, потерей аппетита и возбудимостью.

Морфология. Размер пузырьков может быть различным. На ранней стадии заболевания они заполнены прозрачной серозной жидкостью, однако после разрыва, что происходит достаточно часто, превращаются в очень болезненные, окруженные красным ободком эрозии. При микроскопическом исследовании отмечают внутриклеточный и межклеточный отек (*акантолиз*) с формированием щелевидных пространств, которые в дальнейшем могут превращаться в видимые невооруженным глазом пузырьки. В отдельных эпителиоцитах, лежащих по краям пузырька или свободно плавающих в заполняющей его жидкости, могут обнаруживаться эозинофильные внутриядерные вирусные включения, а некоторые клетки могут сливаться друг с другом с образованием гигантских клеток (*многоядерный синцитий*). Эти признаки выявляют при пробе Цанка (цитологическое исследование содержимого пузырька). Пузырьки и эрозии спонтанно разрешаются в течение 3–4 нед, однако вирусы распространяются вдоль регионарных нервов и в дальнейшем персистируют в нервных ганглиях (например, в тройничном).

Большинство взрослых являются скрытыми носителями вируса простого герпеса 1-го типа, но у некоторых людей, обычно в молодом возрасте, вирус реактивируется, вызывая типичную, обычно умеренную *герпетическую лихорадку*. Механизм реактивации не совсем ясен, однако вызывать ее могут травмы, аллергические реакции, воздействие ультрафиолетового излучения и экстремальных температур, инфекции верхних дыхательных путей, беременность, менструация, иммуносупрессия.

Рецидивирующий герпетический стоматит в отличие от острого гингивостоматита возникает или в месте первичного внедрения вируса, или в прилегающих участках слизистой оболочки, иннервацию которых осуществляет пораженный вирусом нервный ганглий.

Рецидивирующий герпетический стоматит клинически проявляется скоплением мелких (от 1 до 3 мм в диаметре) пузырьков. Чаще всего поражаются губы (*лабиальный герпес*), кожа вокруг ноздрей, слизистая оболочка щек, десен и твердого неба. Образования очень напоминают картину первичной герпетической инфекции, однако симптомы более сглаженны, менее продолжительны (обычно пузырьки подсыхают через 4–6 дней) и разрешаются в течение 7–10 дней.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ДРУГИМИ ВИРУСАМИ

Другими вирусами, поражающими полость рта, область головы и шеи, являются вирус *herpes zoster*, EBV (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирус, энтеровирус (герпетическая ангина, пузырчатка, острый лимфонодулярный фарингит) и вирус кори.

КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА

Многочисленные формы кандидозной инфекции подробно описаны в главе 8, поэтому в данном разделе мы ограничимся лишь описанием ее проявлений в полости рта. Бесспорно, кандидоз — самая частая грибковая инфекция полости рта. *C. albicans* является нормальным компонентом микрофлоры полости рта у ≈ 50% населения. На развитие инфекционного процесса оказывают влияние 3 фактора: (1) иммунный статус организма; (2) присутствие штамма *C. albicans*; (3) состав микрофлоры полости рта. Кандидоз полости рта протекает в виде трех основных клинических форм: псевдомембранозной, эритематозной и гиперпластической, с незначительными вариациями внутри каждой формы. Наиболее частая форма — псевдомембранозная, известная как *молочница,* которая проявляется в виде поверхностных творожистых серо-белых наложений, состоящих из зрелых, окруженных фибринозно-гнойным экссудатом грибов. Эти наложения достаточно легко удалить, после чего становятся видны подлежащие гиперемированные воспаленные ткани. Заболевание развивается только у лиц, страдающих разными формами иммунодефицита, возникающими при сахарном диабете, трансплантации органов или костного мозга, иммуносупрессии, вызванной химиотерапией или ВИЧ-инфекцией. Кроме того, к развитию кандидоза может привести применение антибиотиков широкого спектра, что нарушает баланс микрофлоры полости рта.

ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ

В полости рта и области головы и шеи также могут развиваться глубокие микозы: гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, зигомикоз, аспергиллез. Частота грибковых инфекций полости рта в последние годы возрастает из-за увеличения количества пациентов, иммунокомпрометированных на фоне СПИДа, а также лекарственной терапии злокачественных опухолей и трансплантации органов.

Проявления системных заболеваний

Специалисты, занимающиеся патологией полости рта, говорят, что рот — это не только отверстие для приема пищи. Многие системные заболевания вызывают изменения и в полости рта, причем нередко эти изменения являются первым признаком системного заболевания. Некоторые такие болезни с описанием их проявлений в полости рта перечислены в табл. 16.1.

ВОЛОСАТАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Волосатая лейкоплакия — особое поражение полости рта, обычно развивающееся у пациентов с иммунодефицитом. Около 80% лиц с волосатой лейкоплакией инфицированы ВИЧ. Наличие волосатой лейкоплакии — основание для проведения исследования на наличие ВИЧ-инфекции. В остальных 20% наблюдений волосатая лейкоплакия возникает у людей, иммунодефицит у которых обусловлен другими причинами, например лекарственной терапией злокачественных опухолей и иммуносупрессией после трансплантации. Волосатая лейкоплакия проявляется белыми сливающимися утолщенными участками ворсистого гиперкератоза, практически всегда расположенными вдоль латерального края языка. В отличие от молочницы эти участки невозможно удалить шпателем. Характерные микроскопические признаки — гиперкератоз и акантоз с баллонными клетками в верхнем шиповатом слое. Иногда отмечается койлоцитоз поверхностных, содержащих ядра клеток эпидермиса, что позволяет предположить наличие вируса папилломы человека (HPV). Это иногда подтверждается выявлением в клетках транскриптов HPV. Однако в большинстве клеток присутствует EBV, и именно этот вирус в настоящее время считают причиной волосатой лейкоплакии [7]. Иногда сопутствует кандидозная инфекция, что усиливает «волосатость» образований. У ВИЧ-положительных лиц с волосатой лейкоплакией симптомы СПИДа развиваются в течение 2–3 лет.

Опухоли и предраковые состояния

Многие эпителиальные и соединительнотканные опухоли головы и шеи (например, папилломы, гемангиомы, лимфомы) могут развиться в любой другой области организма. В данном разделе речь пойдет только о плоскоклеточной карциноме и связанных с нею предраковых состояниях.

ЛЕЙКОПЛАКИЯ И ЭРИТРОПЛАКИЯ

Злокачественные опухоли полости рта широко распространены и имеют очень высокую летальность. Для снижения заболеваемости и летальности от злокачественных опухолей полости рта было предложено проведение скрининга и ранней их диагностики в группах высокого риска [8, 9]. Однако визуальное определение истинных предраковых состояний полости рта затруднительно, в отличие от скрининга опухолей кожи. Так, чувствительность и специфичность при визуальной диагностике меланомы кожи достигают 93 и 98% соответственно [10, 11]. Одно из объяснений такого отличия состоит в том, что образования в полости рта на ранних стадиях не имеют никаких признаков злокачественности, а именно изъязвлений, уплотнений, болезненности, также отсутствует увеличение шейных лимфатических узлов [12]. Кроме того, симптомы потенциально предраковых состояний в полости рта крайне разнородны. Далее будут описаны два из них — лейкоплакия и эритроплакия.

Эксперты ВОЗ определяют *лейкоплакию* как участок или бляшку, на которых налет белого цвета не удается снять шпателем, а клинические и морфологические признаки не позволяют отнести их к другому заболеванию. Проще говоря, если белое образование в полости рта подходит под критерии какого-либо диагноза — это не лейкоплакия. Таким образом, термин «лейкоплакия» оставлен для тех образований, которые

ТАБЛИЦА 16.1 Проявления системных заболеваний в полости рта

Системные заболевания	Проявления
Инфекционные заболевания	
Скарлатина	Ярко-красный язык с выступающими сосочками (малиновый язык); язык, покрытый белым налетом, через который выступают гиперемированные сосочки («земляничный» язык)
Корь	Пятнистая энантема в полости рта часто предшествует появлению кожной сыпи; эрозии на слизистой оболочке щеки напротив сосочка околоушной слюнной железы (проток Стетсена) образуют пятна Коплика
Инфекционный мононуклеоз	Острый фарингит и тонзиллит, при котором могут формироваться серо-белые пленки (экссудат); увеличение шейных лимфоузлов, петехиальная сыпь на слизистой оболочке неба
Дифтерия	Типичные грязно-белые фибринозно-гнойные пленки, покрывающие миндалины и заднюю стенку глотки, плотно связанные с подлежащими тканями
Вирус иммунодефицита человека	Предрасположенность к оппортунистическим инфекциям полости рта, особенно герпес-вирусу, инфекциям, вызываемым *Candida* spp. и другими грибами; саркома Капоши в полости рта, а также волосатая лейкоплакия
Кожные заболевания*	
Красный плоский лишай	Сетчатые «ажурные» белые участки гиперкератоза, которые изредка превращаются в пузыри или изъязвляются, наблюдаются более чем у 50% лиц с этим заболеванием; изредка могут быть единственным симптомом
Пузырчатка	Пузырьки и пузыри, склонные к разрыву, в результате которого остаются гиперемированные эрозии, покрытые экссудатом
Буллезный пемфигоид	Образования, напоминающие таковые при пузырчатке, однако имеющие другую гистологическую картину
Экссудативная мультиформная эритема	Пятнисто-папулезная, везикуло-буллезная сыпь, которая часто появляется после перенесенной инфекции, приема некоторых лекарственных средств, развития злокачественной опухоли или сосудистого коллагеноза; в тех случаях, когда поражаются губы и слизистая оболочка полости рта, носит название синдрома Стивенса–Джонсона
Гематологические заболевания	
Панцитопения (агранулоцитоз, апластическая анемия)	Тяжелые инфекции полости рта в форме гингивита, фарингита, тонзиллита; могут распространяться с развитием флегмоны шеи (ангина Людвига)
Лейкемия	При снижении числа нейтрофилов проявления сходны с таковыми при панцитопении
Моноцитарная лейкемия	Лейкемические инфильтраты и увеличение десен, часто в сочетании с периодонтитом
Другие состояния	
Меланотическая пигментация	Может появляться при болезни Аддисона, гемохроматозе, фиброзной дисплазии костной ткани (синдроме Олбрайта) и желудочно-кишечном полипозном синдроме (синдроме Пейтца–Егерса)
Прием фенитоина (дилантина)	Выраженное увеличение десен за счет фиброза
Беременность	Рыхлая красная пиогенная гранулема, возвышающаяся над десной («опухоль беременности»)
Синдром Рандю–Вебера–Ослера	Аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными врожденными аневризматическими телеангиэктазиями под слизистой оболочкой полости рта и губ

* *См.* главу 25.

появляются в полости рта без очевидной причины. Так, например, белые образования, возникающие в полости рта при красном плоском лишае и кандидозе, не являются лейкоплакией. Около 3% населения земного шара имеют лейкоплакию, которая в 5–25% случаев обладает предраковым потенциалом [13]. Таким образом, до гистологического подтверждения все лейкоплакии следует считать предраковым состоянием.

Значительно более редким и гораздо более опасным образованием является *эритроплакия*. Она имеет красную бархатистую поверхность, иногда с эрозиями, которые находятся на одном уровне или немного углублены относительно уровня слизистой оболочки полости рта (рис. 16.5). Эпителий, выстилающий такие участки, обладает выраженными признаками атипии, а значит, более высоким, чем при лейкоплакии, риском злокачественной трансформации. Иногда наблюдается промежуточная форма образования — *пятнистая лейкоэритроплакия* с признаками как лейкоплакии, так и эритроплакии.

И лейкоплакия, и эритроплакия могут встречаться у взрослых людей любого возраста, однако эти образования обнаруживают в возрасте 40–70 лет, причем в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин. На развитие этих образований влияет множество причин, но наиболее часто — различные формы табачной зависимости (курение сигарет, трубок и сигар, а также употребление жевательного табака).

Морфология. *Лейкоплакия* может поражать любой отдел полости рта (распространенные локализации — слизистая оболочка щеки, дно полости рта, вентральная поверхность языка, небо и десна). Она представляет собой одиночные или множественные участки либо бляшки белого цвета, обычно с четко очерченными краями. Лейкоплакия может иметь вид незначительных утолщений с гладкой, складчатой или покрытой трещинами поверхностью либо возвышающихся, иногда гофрированных бородавчатых бляшек (рис. 16.6). При микроскопическом исследовании отмечаются различные изменения эпителиальных клеток — от участков

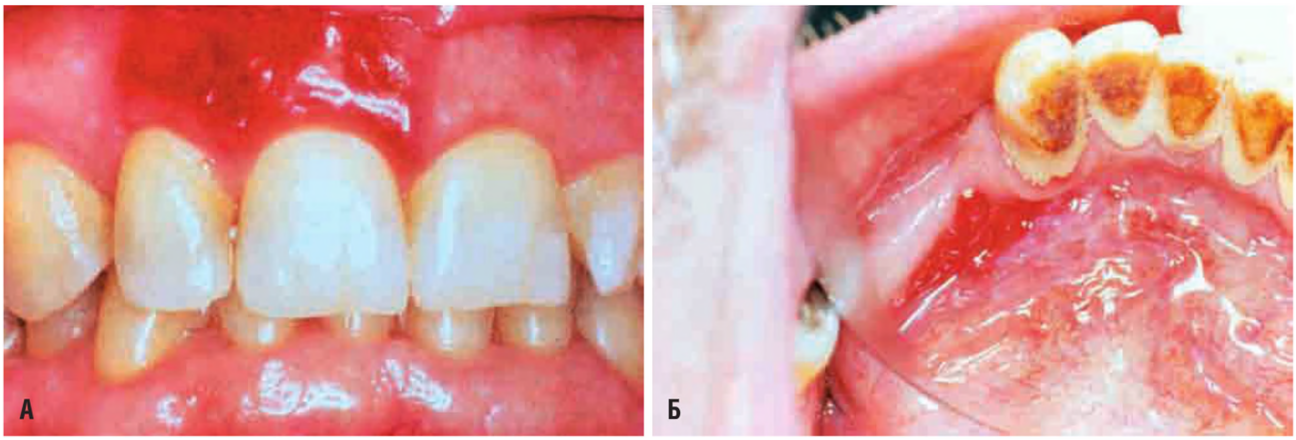


РИС. 16.5 Эритроплакия. **(А)** Образование красного цвета на слизистой оболочке десны верхней челюсти. **(Б)** Образование красного цвета в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При биопсии обоих образований выявлена карцинома *in situ*.

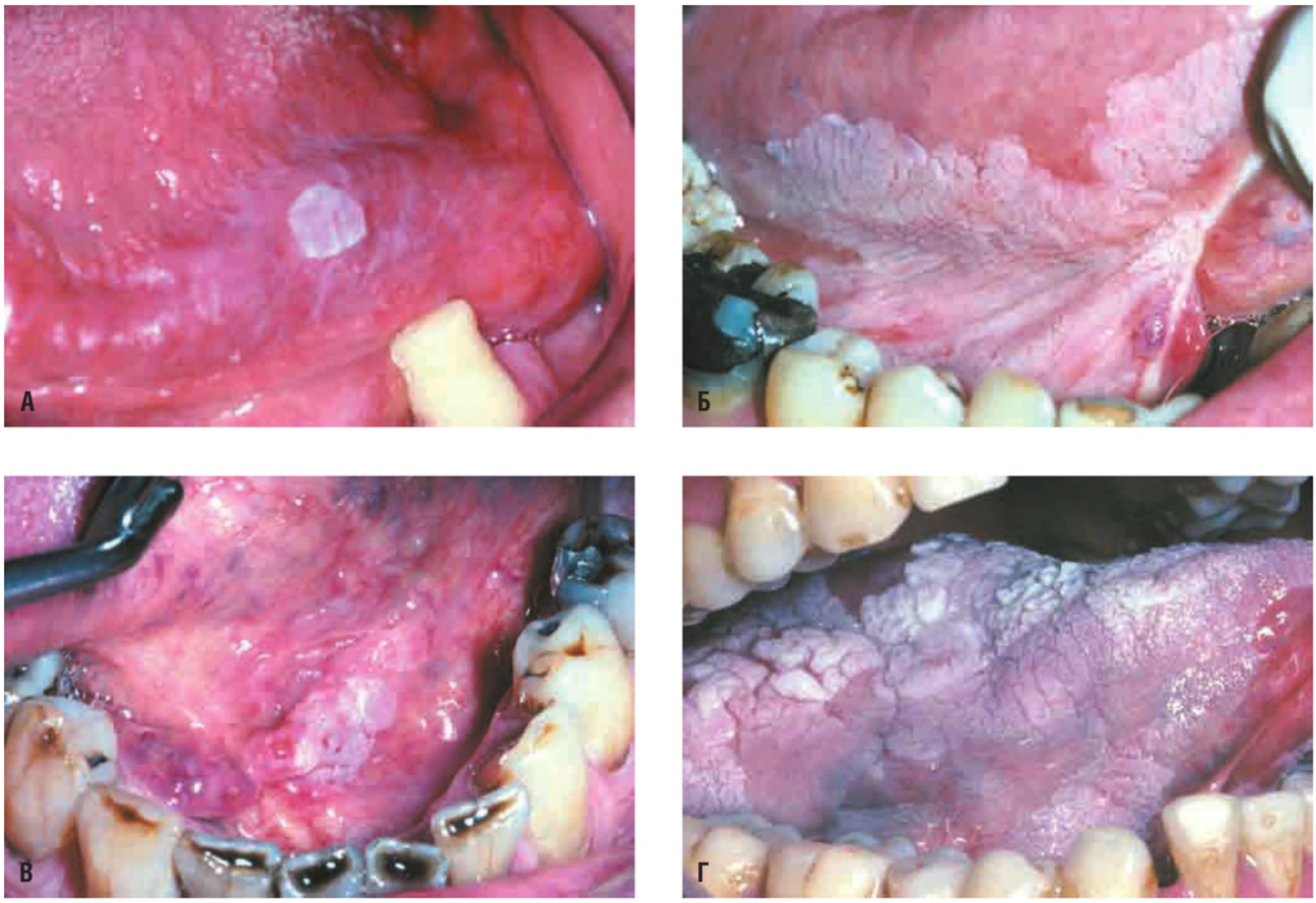


РИС. 16.6 Различные клинические признаки лейкоплакии. **(А)** Гладкие, тонкие, четко очерченные образования. **(Б)** Диффузные образования, приподнятые над поверхностью. **(В)** Образования неправильной формы с зернистой поверхностью. **(Г)** Диффузные и морщинистые образования [Drs. Neville, Damm, Allen, Bouquot (eds): Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 2008].

гиперкератоза, покрывающих акантотичный, но упорядоченный эпителий слизистой оболочки, до образований с выраженной дисплазией эпителия, иногда перерождающейся в карциному *in situ* (рис. 16.7). Чем большей дисплазией или анаплазией эпителия характеризуется образование, тем более вероятно наличие подлежащего воспалительного инфильтрата из лимфоцитов и макрофагов.

Гистологические изменения при *эритроплакии* крайне редко ограничиваются только участками ороговевающего эпителия. Практически во всех наблюдениях (до 90%) выявляются эрозии эпителия с его дисплазией, участками карциномы *in situ* или даже инвазивного рака в прилегающих тканях. Часто отмечается выраженная воспалительная реакция с расширением сосудов, что усиливает красный цвет очагов поражения.

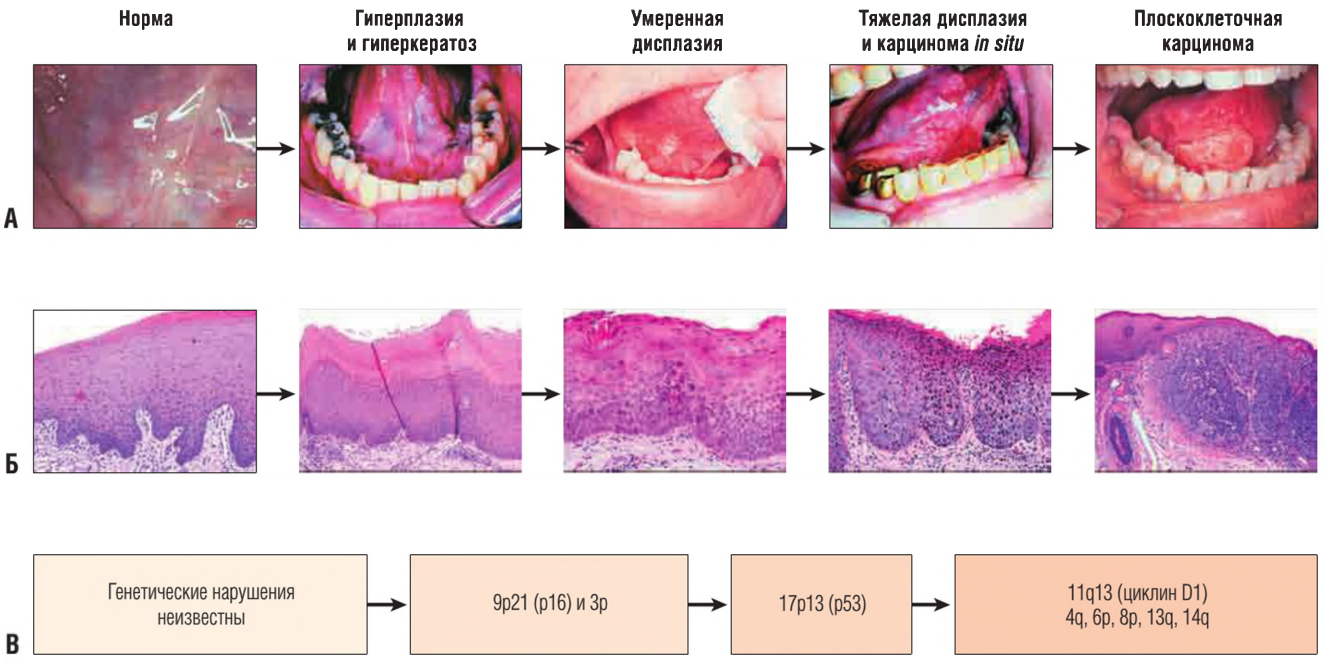


РИС. 16.7 Признаки прогрессирования рака полости рта. **(А)** Клинические признаки. **(Б)** Гистологические признаки (от нормального плоского эпителия к гиперкератозу, умеренной дисплазии, тяжелой дисплазии и раку. **(В)** Участки самых частых генетических повреждений, приводящих к развитию рака [Silverman S: Oral Cancer. Hamilton, Ontario, Canada, BD Dekker, 2003].

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Не менее 95% злокачественных образований головы и шеи представлены плоскоклеточной карциномой, которая наиболее часто развивается в полости рта. 5% — это аденокарциномы из клеток слюнных желез, меланомы, другие карциномы и прочие редкие опухоли. Биологически плоскоклеточная карцинома полости рта очень сходна с таковой в других областях головы и шеи, поэтому рассмотрим их в этом разделе вместе (плоскоклеточная карцинома гортани описана в разделе «Гортань»).

Плоскоклеточная карцинома головы и шеи — это агрессивная злокачественная эпителиальная опухоль, которая входит в группу из шести самых частых в мире новообразований. По современным данным, ≈ 45 тыс. плоскоклеточных карцином головы и шеи диагностируют ежегодно в США и более 650 тыс. — во всем мире [14–17]. Несмотря на разнообразные новые методы лечения этого заболевания и использование самых современных протоколов хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, общий уровень долгосрочной выживаемости при плоскоклеточной карциноме головы и шеи за последние 50 лет практически не изменился и составляет в настоящее время 50% [16].

Уровень 5-летней выживаемости при ранних формах рака полости рта составляет ≈ 80%, при поздних стадиях он падает до 19%. Связано это с несколькими факторами, но прежде всего с тем, что рак полости рта часто диагностируют уже в развернутой стадии заболевания. Кроме того, на снижение выживаемости также влияет частое наличие множественных первичных опухолей. Так, по разным данным, частота второй первичной опухоли при раке полости рта составляет 3–7% в год, что значительно выше, чем при злокачественных опухолях других локализаций [18, 19]. На основе этих наблюдений появилась гипотеза так называемого *ракового поля*, согласно которой множественные первичные опухоли развиваются в верхних отделах дыхательных и пищеварительных путей независимо друг от друга в результате многолетнего воздействия на слизистую оболочку канцерогенов [20, 21]. Из-за наличия «ракового поля» у пациентов, которые прожили с момента обнаружения первой опухоли 5 лет, в ≈ 35% случаев за это время разовьется как минимум еще одна первичная опухоль. Новые первичные опухоли реже возникают у пациентов с небольшой первой первичной опухолью. Уровень 5-летней выживаемости при наличии одной первичной опухоли превышает 50%, однако появление у таких пациентов второй первичной опухоли очень часто приводит к летальному исходу [22]. Таким образом, раннее выявление всех предраковых состояний — ключевой фактор, обеспечивающий длительную выживаемость.

Патогенез. На развитие плоскоклеточной карциномы влияет множество факторов. Так, в странах Северной Америки и Европы это заболевание обычно развивается у мужчин среднего возраста, длительно курящих или употребляющих алкоголь. При сочетании курения и употребления алкоголя риск развития плоскоклеточной карциномы увеличивается. С увеличением количества курящих женщин риск развития среди них рака полости рта возрастает.

Как минимум в 50% наблюдений рака полости рта и глотки, особенно при опухолях миндалин, корня язы-

ка и ротоглотки, в клетках опухоли обнаруживаются онкогенные штаммы HPV [23]. Предполагается, что заболеваемость HPV-положительными плоскоклеточными карциномами головы и шеи в течение следующего десятилетия станет выше, чем раком шейки матки, поскольку рак шейки матки все чаще выявляют на стадии предракового состояния.

Следует, однако, отметить, что прогноз при HPV-отрицательных плоскоклеточных карциномах головы и шеи хуже, чем при HPV-положительных. Ожидается, что вакцина против папилломавируса, защищающая от рака шейки матки, будет препятствовать и развитию плоскоклеточной карциномы головы и шеи, однако пока использование ее с такой целью не одобрено.

В последнее время все больше данных свидетельствуют о том, что семейный анамнез является независимым фактором риска развития плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Связано это с передаваемой по наследству генетической нестабильностью [24].

Предрасполагающими факторами риска рака нижней губы являются солнечная радиация и курение (главным образом трубки). За пределами Северной Америки и Европы основным фактором риска плоскоклеточной карциномы головы и шеи является жевание бетелевой жвачки (известной как *пан*), распространенное в Индии и некоторых других странах Азии. Бетелевая жвачка — это своеобразное «ведьмино зелье», содержащее несколько ингредиентов: семена бетелевой пальмы (*Areca catechu*), гашеную известь и табак, которые завернуты в лист бетеля. Длительное повреждение слизистой оболочки плохо подогнанными зубными протезами и неправильно расположенными зубами, а также хронические инфекции в настоящее время не считают факторами риска рака полости рта, однако хроническое повреждение слизистой оболочки полости рта на фоне злоупотребления алкоголем выступает в роли своеобразного стимулятора рака.

В течение нескольких последних лет увеличивается заболеваемость раком полости рта среди лиц моложе 40 лет, не имеющих установленных факторов риска [25–27]. Патогенез развития опухолей у молодых некурящих лиц без HPV-инфекции неизвестен.

Молекулярная биология плоскоклеточной карциномы. Развитие плоскоклеточной карциномы, как и других эпителиальных опухолей, — многоступенчатый процесс с последовательной активацией онкогенов и инактивацией генов-супрессоров опухолей. В клетках плоскоклеточной карциномы головы и шеи были выявлены генетические нарушения, часть из которых идентифицирована, а часть — только подозревается исходя из специфических хромосомных повреждений.

Несмотря на то что выявлены не все специфические мутации, обусловливающие прогрессирование опухоли, в настоящее время удалось создать рабочую молекулярную опухолевую модель (*см.* рис. 16.7B). Первым шагом является утрата участков 3p и 9p21 в хромосомах [28]. Утрата гетерозиготности совместно с гиперметилированием промотора в этих локусах приводит к инактивации гена *p16*, ингибитора циклин-зависимой киназы (*см.* главу 7). Такое повреждение связано с переходом нормального эпителия в стадию гиперплазии/гиперкератоза до появления гистологических признаков атипии, что ограничивает раннюю диагностику опухоли. Последующая утрата гетерозиготности в участке 17p13 с мутацией гена-супрессора опухолей *p53* ведет к развитию дисплазии [29].

Недавно было установлено, что грубые генетические нарушения, равно как и делеции хромосом 4q, 6p, 8p, 11q, 13q и 14q, могут выступать в роли маркеров малигнизации [30]. Последним элементом этой модели очень часто являются амплификация и гиперэкспрессия гена *циклина D1* (важного активатора клеточного цикла), расположенного на хромосоме 11q13. Результаты некоторых исследований подтверждают, что повреждение этого гена приводит к появлению у некоторых клонов клеток способности к инвазии [31, 32]. Однако данная модель все же неполная. Во-первых, многие специфические гены пока неизвестны. Во-вторых, данная модель не учитывает повреждение гена *EGFR*, повышенная экспрессия которого часто наблюдается при плоскоклеточной карциноме головы и шеи и направленное терапевтическое воздействие на который успешно применяют при лечении этого заболевания. Наконец, все более очевидно, что плоскоклеточная карцинома головы и шеи — это гетерогенное заболевание с точки зрения этиологии и молекулярных механизмов развития.

Морфология. Плоскоклеточная карцинома может развиться в любом отделе полости рта, однако чаще локализуется на вентральной поверхности языка, в области дна полости рта, на нижней губе, мягком небе и десне (рис. 16.8). Обычно опухолям предшествуют гетерогенные предраковые состояния (*см.* ранее).

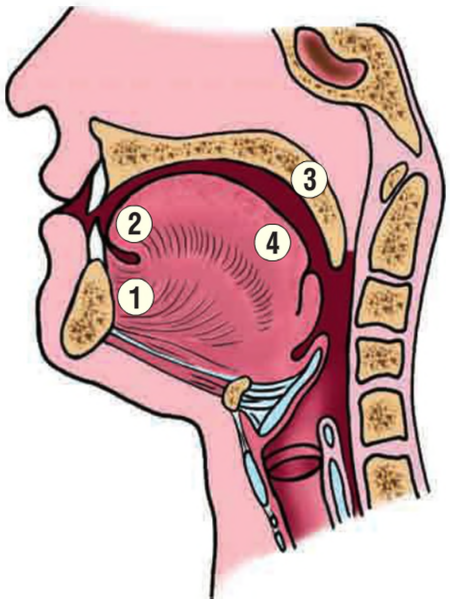


РИС. 16.8 Схематичное изображение мест, в которых возникает плоскоклеточная карцинома полости рта (в порядке убывания частоты): дно полости рта (1), вентральная поверхность языка (2), мягкое небо (3), дорсальная поверхность языка (4).

На ранних стадиях рак полости рта может представлять собой возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки плотные бляшки жемчужного цвета либо неправильной формы шероховатые или сосочковые участки утолщения слизистой оболочки, часто ошибочно принимаемые за лейкоплакию. Также описанная клиническая картина может сочетаться с проявлениями как лейкоплакии, так и эритроплакии. Образование имеет плотные, валикообразные края неправильной формы и по мере роста все больше возвышается над поверхностью и изъязвляется.

При гистологическом исследовании плоскоклеточная карцинома головы и шеи на ранних стадиях представляет собой участки дисплазии, которые в дальнейшем могут не прогрессировать в тяжелую дисплазию (карциному *in situ*) с вовлечением всех слоев эпителия, а сразу прорастать в подлежащую соединительную ткань (*см.* рис. 16.7). Такая особенность прогрессии отличает плоскоклеточную карциному головы и шеи от рака шейки матки (*см.* главу 22), при котором тяжелая дисплазия (карцинома *in situ*) обычно предшествует инвазии. Плоскоклеточная карцинома может быть как высокодифференцированной ороговевающей, так и анапластической, часто саркомоподобной. При этом скорость роста новообразования вариабельна, а степень гистологической дифференцировки, определяемая по соответствующей степени ороговения, не коррелирует с поведением опухоли. Еще одной особенностью плоскоклеточной карциномы является то, что до начала метастазирования она инфильтрирует местные ткани. Пути распространения опухоли зависят от ее локализации. Излюбленным местом регионарных метастазов являются шейные лимфатические узлы, а отдаленные метастазы чаще возникают в лимфатических узлах средостения, легких, печени и костях. К сожалению, отдаленные метастазы часто обнаруживают одновременно с первичной опухолью.

Одонтогенные кисты и опухоли

В отличие от других костей скелета, в обеих челюстях достаточно часто образуются кисты с эпителиальной выстилкой. Подавляющее большинство из них происходит из остатков одонтогенного эпителия. Такие кисты подразделяют на 2 большие группы: воспалительные и эволюционные (табл. 16.2). Опишем наиболее часто встречающиеся формы.

Зубная киста — это кистозное образование вокруг коронки непрорезавшегося зуба и предположительно являющееся результатом дегенерации зубного фолликула. При рентгенологическом исследовании зубные кисты представляют собой однокамерные образования, ассоциированные с непрорезавшимся третьим моляром (зубом мудрости). При гистологическом исследовании видно, что зубные кисты выстланы тонким многослойным плоским эпителием. Часто в соединительнотканной строме кисты обнаруживаются плотные хронические воспалительные инфильтраты. Метод лечения таких образований — полная резекция. Важно помнить о том, что неполное удаление кисты может вести к ее рецидиву или, реже, опухолевой трансформации в амелобластому или плоскоклеточную карциному.

ТАБЛИЦА 16.2 Гистологическая классификация одонтогенных кист

Воспалительные
Периапикальная киста
Резидуальная киста
Парадентальная киста
Эволюционные
Зубная киста
Одонтогенная кератокиста
Киста десны новорожденного
Киста десны взрослого
Киста при прорезывании зубов
Боковая периодонтальная киста
Железистая одонтогенная киста
Обызвествляющаяся эпителиальная одонтогенная киста (киста Горлина)

Одонтогенная кератокиста — образование, которое важно отличать от других одонтогенных кист из-за его местно агрессивного роста и высокой частоты рецидивов. Одонтогенная кератокиста развивается в любом возрасте, однако чаще возникает у мужчин в возрасте 10–40 лет и локализуется в заднем отделе нижней челюсти.

При рентгенологическом исследовании одонтогенная кератокиста выглядит как четко очерченное одно- или многокамерное рентген-негативное образование. Кисты выстланы тонким многослойным ороговевающим или неороговевающим плоским эпителием с явлениями паракератоза, выраженным базальным слоем и складчатой поверхностью. Метод лечения — полная резекция (при неполном удалении частота рецидивов достигает 60%). При наличии множественных одонтогенных кератокист пациента следует обследовать на наличие невусной базально-клеточной карциномы (*синдрома Горлина*), которая связана с мутацией гена-супрессора опухолей *PTCH*, расположенного на хромосоме 9q22 (*см.* главу 25).

Периапикальная киста по своей природе является воспалительной и часто располагается в области верхушки зуба. Кисты возникают в результате длительно текущего пульпита, который, возможно, обусловлен глубоким кариесом или травмой зубов. Исход воспаления — некроз пульпы, изменяющий направление корня с выходом его верхушки в альвеолярную костную ткань, что приводит к развитию периапикального абсцесса. С течением времени в результате хронического воспаления может сформироваться образование с наличием или отсутствием эпителиальной выстилки, стенка которого состоит из грануляционной ткани.

В настоящее время для обозначения таких образований не принято использовать термин «периапикальная гранулема», т.к. отсутствуют признаки истинного гранулематозного воспаления, но от старой и привычной терминологии не так просто отказаться.

Периапикальные воспалительные образования — результат длительной персистенции микрофлоры или других повреждающих факторов в зоне воспаления.

Таким образом, успешное лечение периапикальных кист во многом зависит от полноценного удаления всех повреждающих агентов, а также восстановления или экстракции поврежденного зуба.

Одонтогенные опухоли — новообразования с разнородными гистологическими признаками и разным клиническим течением [33]. Некоторые из них являются истинными новообразованиями (как доброкачественными, так и злокачественными), тогда как другие относят к гамартомам.

Одонтогенные опухоли развиваются из одонтогенного эпителия и/или одонтогенной эктомезенхимы (табл. 16.3).

Наиболее частые и клинически значимые одонтогенные опухоли:

- *амелобластома*. Развивается из одонтогенного эпителия, признаки эктомезенхимальной дифференцировки отсутствуют, часто имеет кистозную структуру. Опухоль характеризуется медленным местным деструктивным ростом, но, как правило, безболезненна;
- *одонтома*. Это самая частая одонтогенная опухоль. Развивается из одонтогенного эпителия, однако характеризуется значительным накоплением эмали и дентина. Одонтомы с большей вероятностью являются гамартомами, чем истинными опухолями. Лечение — полная резекция.

ТАБЛИЦА 16.3 Гистологическая классификация одонтогенных опухолей

Опухоли из одонтогенного эпителия
Доброкачественные
Амелобластома
Кальцифицирующая эпителиальная одонтогенная опухоль (опухоль Пиндборга)
Одонтогенная плоскоклеточная карцинома
Злокачественные
Амелобластная карцинома
Злокачественная амелобластома
Одонтогенная светлоклеточная карцинома
Опухоли из одонтогенной эктомезенхимы
Одонтогенная фиброма
Одонтогенная миксома
Цементобластома
Опухоли из одонтогенных эпителия и эктомезенхимы
Доброкачественные
Амелобластная фиброма
Амелобластная фиброодонтома
Аденоматоидная одонтогенная опухоль
Одонтоамелобластома
Сложная одонтома
Смешанная одонтома
Злокачественные
Амелобластная фибросаркома

ВЕРХНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Этим термином в данном учебнике обозначены нос, глотка и гортань со всеми их отделами. Заболевания этих органов — одни из самых частых. Однако обычно они протекают легко.

Нос

Самой частой патологией носа и его придаточных пазух являются воспалительные заболевания в результате общего переохлаждения, чаще всего протекающие в форме инфекционного ринита. Обычно его вызывают вирусы, но нередко сочетание с бактериальной инфекцией, что может привести к более серьезным последствиям. Значительно реже наблюдаются деструктивные воспалительные заболевания носа и первичные опухоли носовой полости и придаточных пазух носа.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инфекционный ринит. Инфекционный ринит в большинстве случаев вызывают один или несколько вирусов, чаще всего аденовирусы, ECHO-вирусы и риновирусы. Заболевание начинается с профузного выделения катарального экссудата, что является настоящей «головной болью» для воспитателей детского сада. В острой стадии болезни слизистая оболочка носовой полости утолщена, отечна и гиперемирована, носовые ходы сужены, а носовые раковины увеличены. Распространение воспаления может привести к развитию фаринготонзиллита. Присоединение бактериальной инфекции усиливает воспалительную реакцию и приводит к образованию слизисто-гнойного, а иногда гнойного экссудата.

Однако, как все мы знаем из собственного опыта, инфекционный ринит разрешается «через неделю, если его лечить, или через семь дней, если не лечить».

Аллергический ринит. Аллергический ринит (*сенная лихорадка*) возникает в результате реакции гиперчувствительности на аллерген, чаще всего на пыльцу растений, плесень, перхоть животных и домашнюю пыль [34]. Аллергическим ринитом страдает до 20% населения США.

Как и бронхиальная астма, аллергический ринит является IgE-опосредованной иммунной реакцией с ответами немедленной и поздней фаз (*см.* главу 6, раздел «Гиперчувствительность типа I»). Аллергическая

реакция проявляется выраженным отеком слизистой оболочки носа, покраснением и значительной секрецией экссудата, а также лейкоцитарной инфильтрацией с преобладанием эозинофилов.

Назальные полипы. Рецидивы ринита могут приводить к выбуханию слизистой оболочки в виде *назальных полипов* размером 3–4 см. При гистологическом исследовании эти полипы представляют собой отечную слизистую оболочку со слабо выраженной, часто содержащей гиперпластичные или кистозноизмененные железы стромой, инфильтрированной различными клетками воспаления, включая нейтрофилы, эозинофилы и плазматические клетки с редкими скоплениями лимфоцитов (рис. 16.9). При отсутствии бактериальной инфекции слизистая оболочка полипов интактна, однако при хронизации процесса может изъязвляться или воспаляться. Множественные или крупные полипы могут перекрывать просвет дыхательных путей и нарушать дренирование придаточных пазух носа. Несмотря на то что особенности назальных полипов свидетельствуют об их аллергической природе, у большинства людей, страдающих ими, отсутствуют атопические реакции. Кроме того, лишь у 0,5% лиц с атопическими реакциями развиваются назальные полипы [35].

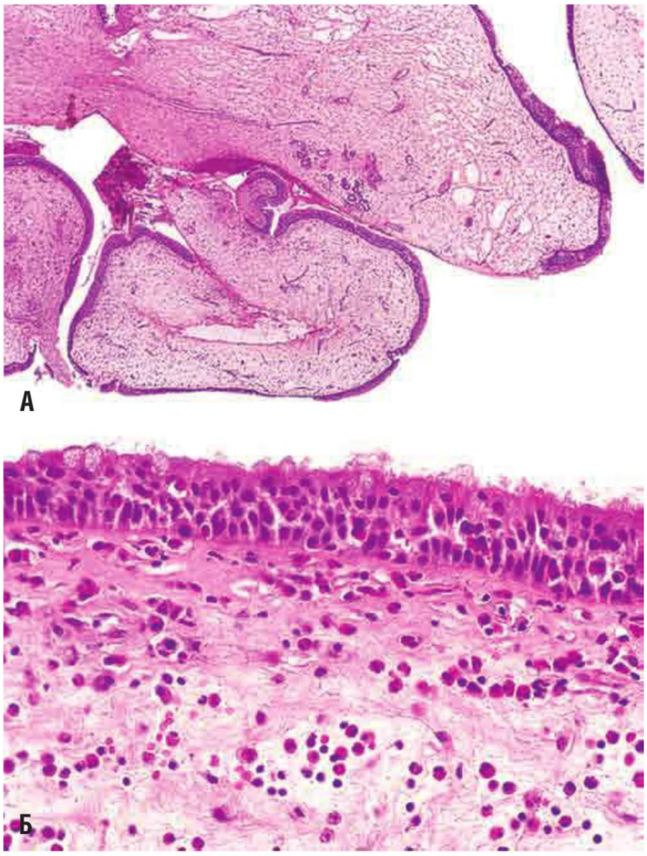


РИС. 16.9 Назальный полип. **(А)** При малом увеличении видны отечные массы, выстланные эпителием. **(Б)** При большом увеличении видны отек и воспалительный инфильтрат, содержащий многочисленные эозинофилы.

Хронический ринит. Хронический ринит — это последствие повторяющихся приступов острого ринита как инфекционной, так и аллергической этиологии с последующим наслоением бактериальной инфекции. Искривленная носовая перегородка или назальные полипы, нарушающие дренажную функцию, создают условия для развития воспалительного процесса с участием микрофлоры полости рта. Часто происходит слущивание эпителия слизистой оболочки или образуются язвы, а также присутствует различный по составу субэпителиальный воспалительный инфильтрат, содержащий нейтрофилы, лимфоциты и плазматические клетки. Гнойное воспаление нередко распространяется на слизистую оболочку придаточных пазух носа.

Синусит. Синуситом называют воспаление слизистой оболочки придаточных пазух носа. Развитию острого синусита чаще всего предшествует острый или хронический ринит, однако воспаление придаточных пазух верхней челюсти изредка может возникать в результате перехода периапикального воспаления с корня зуба через костное основание пазухи.

Обычно синуситы вызывает микрофлора полости рта, при этом воспаление имеет неспецифический характер. Нарушение оттока содержимого придаточных пазух из-за воспалительного отека их слизистых оболочек способствует развитию и прогрессированию патологического процесса.

Полное закрытие канала синуса может привести к скоплению в нем гнойного экссудата и развитию *эмпиемы*. Закрытие канала синуса, чаще происходящее в лобных пазухах и реже — в передних решетчатых пазухах, иногда приводит к скоплению в их полостях слизистого экссудата и развитию *мукоцеле* в отсутствие бактериальной инфекции.

Острый синусит с течением времени может переходить в *хронический синусит*, особенно в тех случаях, когда нарушен отток экссудата от синуса. Возбудителем хронического синусита также является смешанная бактериальная флора, часто — нормальная микрофлора полости рта. Возбудителями особо тяжелых форм хронического синусита являются грибы (например, при мукормикозах на фоне сахарного диабета).

В редких случаях синусит может быть компонентом *синдрома Картагенера*, который также включает бронхоэктазы и инверсию внутренних органов (*см.* главу 15). Все эти проявления возникают вторично в результате нарушения работы ресничек эпителиальных клеток. Несмотря на то что в большинстве случаев хронический синусит не приводит к потере трудоспособности или серьезным осложнениям, инфекционный процесс потенциально может переходить на ткани глазницы или проникать в костную ткань, вызывая остеомиелит, а также распространяться на свод черепа с развитием гнойного тромбофлебита синусов твердой мозговой оболочки.

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Некротизирующие язвенные процессы в носовой полости и верхних дыхательных путях могут быть результатом:

- *острых грибковых инфекций* (включая мукормикоз; *см.* главу 8), особенно у пациентов с сахарным диабетом и иммунодефицитом;
- *гранулематоза Вегенера* (*см.* главу 11);
- заболевания, называемого *злокачественной гранулемой носа* или *полиморфным ретикулезом*, которое, по современным данным, является лимфомой из NK-клеток на фоне инфекции EBV (*см.* главу 14) [36]. Частые осложнения этого заболевания — образование язв и присоединение бактериальной инфекции. Раньше достаточно быстро наступал летальный исход, обусловленный неконтролируемым ростом лимфомы и ее пенетрацией в кости черепа, а также некрозом опухоли на фоне ее вторичного инфицирования и гематогенной генерализацией инфекции. В настоящее время очаговые поражения эффективно контролируют лучевой терапией, однако при распространении процесса лечение малоэффективно и большинство пациентов умирают.

Носоглотка

Слизистая оболочка носоглотки, а также связанные с ней лимфоидные образования и железы поражаются при многих специфических инфекциях (например, при дифтерии и инфекционном мононуклеозе), а также могут быть основой развития различных новообразований. В этом разделе мы рассмотрим лишь неспецифические воспалительные заболевания носоглотки; опухоли будут описаны отдельно.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На фоне многочисленных вирусных инфекций верхних дыхательных путей часто возникают *фарингит* и *тонзиллит*. Наиболее частыми возбудителями этих заболеваний являются разнообразные риновирусы, ECHO-вирусы и аденовирусы, реже — респираторно-синцитиальные вирусы и различные штаммы вируса гриппа. В типичных случаях отмечаются покраснение и умеренный отек слизистой оболочки носоглотки с реактивным увеличением соседних лимфоидных образований.

Бактериальная флора может наслаиваться на вирусную инфекцию или выступать в качестве причины воспаления. Самыми частыми возбудителями являются β-гемолитические стрептококки, иногда возбудителем выступает *S. aureus* или другой патоген. Воспаленная слизистая оболочка носоглотки может быть покрыта экссудативной мембраной (псевдомембраной), а носонебная и небные миндалины могут увеличиваться и также покрываться экссудатом. В типичных случаях миндалины увеличены, гиперемированы (в связи с реактивной гиперплазией лимфоидной ткани), на их поверхности есть точечные скопления экссудата, выделяющегося из миндальных крипт (*фолликулярный тонзиллит*).

Большое внимание, уделяемое стрептококковому фарингиту, обусловлено его отдаленными последствиями, такими как ревматическая болезнь сердца (*см.* главу 12) и гломерулонефрит (*см.* главу 20).

Приводят ли повторяющиеся эпизоды острого тонзиллита к развитию хронического тонзиллита, до сих пор является предметом дискуссии (истинный хронический тонзиллит наблюдается крайне редко). Однако результатом таких эпизодов является увеличение объема лимфоидной ткани носоглотки, что привлекает внимание оториноларинголога во время физикального осмотра.

Опухоли носа, придаточных пазух носа и носоглотки

Опухоли этих локализаций достаточно редки, однако включают полный спектр как мезенхимальных, так и эпителиальных новообразований [36, 37]. Далее кратко описаны наиболее характерные из них.

Ангиофиброма носоглотки. Эта хорошо васкуляризованная опухоль обычно наблюдается у подростков мужского пола. Образование доброкачественное, однако может вызывать серьезные осложнения, связанные с профузными кровотечениями во время хирургического вмешательства.

Синоназальная папиллома. Это доброкачественное образование, называемое также *папилломой Шнейдера*, развивается из слизистой оболочки придаточных пазух носа и состоит из плоского или цилиндрического эпителия. Причины появления такой папилломы до сих пор не ясны, но в ее клетках был обнаружен папилломавирус человека 6-го и 11-го типов.

Опухоль может быть *экзофитной* (самая частая форма), *инвертированной* (наиболее важная с клинической точки зрения форма) и *цилиндрической*. Здесь описана только инвертированная папиллома в связи с ее особыми агрессивными свойствами.

Инвертированные папилломы являются доброкачественными образованиями с местным деструктивным ростом, которые развиваются как в носовой полости, так и в придаточных пазухах. Сосочковые разрастания плоского эпителия направлены не в просвет полости (что характерно для экзофитной папилломы и цилиндрической папилломы), а в глубь слизистой оболочки, т.е. инвертированы (рис. 16.10). При неполном иссечении образование часто рецидивирует и может приводить к осложнениям, например прорастанию опухоли в глазницу или кости черепа. В редких случаях вероятна ее малигнизация.

Обонятельная нейробластома. Эта редкая злокачественная опухоль, называемая также *эстезионейробластомой*, состоит из мелких округлых клеток, напоминающих нейробласты и формирующих дольчатые гнездные скопления, которые окружены хорошо васкуляризованной соединительной тканью. Чаще всего опухоль развивается в верхних или боковых отделах носовой полости из нейроэндокринных клеток, разбросанных в обонятельной зоне слизистой оболочки. Следует отличать обонятельную нейробластому от других мелкоклеточных опухолей (*см.* главу 10), таких

РИС. 16.10 Инвертированная папиллома. Массы плоского эпителия растут в глубь слизистой оболочки (отсюда — инвертированная) [предоставлено Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

как лимфома, саркома Юинга и эмбриональная рабдомиосаркома [38]. В клетках опухоли при электронной микроскопии выявляют окруженные мембраной секреторные гранулы. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают, что клетки экспрессируют нейрон-специфическую энолазу, синаптофизин, CD56 и хромогранин. Хотя название образований указывает на то, что они являются примитивными нейроэктодермальными опухолями, в клетках большинства из них отсутствуют типичные для саркомы Юинга (*см.* главу 26) и других примитивных нейроэктодермальных опухолей транслокация 11;22 и продукты слияния генов. В клетках некоторых из этих опухолей обнаруживают трисомию по 8-й хромосоме. В зависимости от стадии и степени злокачественности новообразования используют различные сочетания хирургической, лучевой и химиотерапии, в результате разброс 5-летней выживаемости составляет от 40 до 90% [39].

Карцинома носоглотки. Эта опухоль характеризуется тесным контактом с лимфоидной тканью и ассоциируется с инфицированием EBV [40].

Классификация карциномы носоглотки постоянно меняется. В настоящее время считают, что заболевание может проявляться в виде одной из трех морфологических форм: (1) ороговевающей плоскоклеточной карциномы; (2) неороговевающей плоскоклеточной карциномы; (3) недифференцированной карциномы с обширными неопухолевыми лимфоцитарными инфильтратами (другого, описательного названия этой формы — *лимфоэпителиома* — следует избегать).

В развитии карциномы носоглотки основную роль играют 3 фактора: (1) наследственность; (2) возраст; (3) инфицирование EBV.

Карцинома носоглотки распространена в некоторых регионах Африки, где она является самой частой злокачественной опухолью у детей. Напротив, в Южном Китае эта опухоль очень часто возникает у взрослых и редко у детей. В США карцинома носоглотки — большая редкость как среди детей, так и среди взрослых. В развитии опухоли определенную роль играют пища, богатая нитрозаминами (например, консервы и соленая рыба), а также такие факторы, как курение и атмосферные загрязнения. Фрагменты генома EBV (EBNA-1) обнаруживаются в эпителиальных клетках (но не в лимфоцитах) большинства недифференцированных и неороговевающих плоскоклеточных карцином носоглотки, особенно при исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [41].

Морфология. Гистологическая картина при ороговевающих и неороговевающих плоскоклеточных карциномах носоглотки напоминает таковую типичных высоко- и низкодифференцированных плоскоклеточных карцином других локализаций. Недифференцированная карцинома состоит из крупных эпителиальных клеток с овальными или круглыми ячеистыми ядрами, крупными ядрышками и нечеткими границами отдельных клеток, сгруппированных в синцитиоподобные скопления (рис. 16.11). Между эпителиальными клетками находятся многочисленные морфологически нормальные зрелые лимфоциты с преобладанием Т-клеток.

Первичная карцинома носоглотки часто не имеет симптомов в течение длительного времени и проявляется метастазами в шейные лимфатические узлы в 70% наблюдений.

Лучевая терапия — стандартное лечение таких опухолей, обеспечивающее 3-летнюю выживаемость в 50–70% случаев. Недифференцированная карцинома является самой чувствительной к лучевой терапии, тогда так ороговевающая плоскоклеточная карцинома наименее чувствительна к ней.

Гортань

Самой частой патологией гортани является ее воспаление. Опухоли гортани встречаются редко, их успешно резецируют, но платой нередко является потеря голоса.

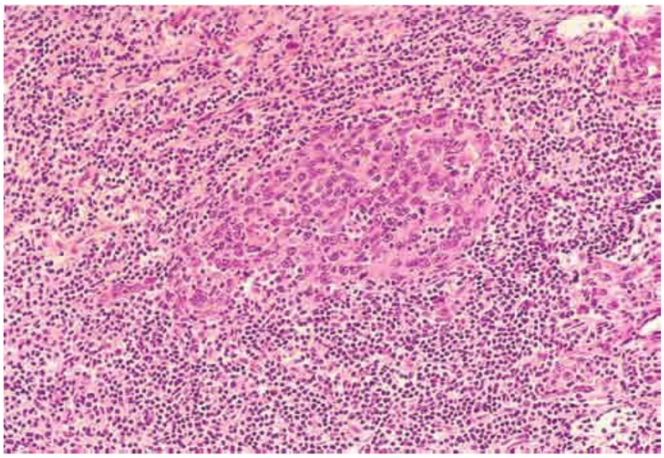


РИС. 16.11 Недифференцированная карцинома носоглотки. Синцитиоподобные скопления эпителиоцитов окружены лимфоцитами [предоставлено Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ларингит может быть результатом аллергического, вирусного, бактериального или химического поражения гортани, однако чаще он является компонентом генерализованной инфекции верхних дыхательных путей или следствием серьезного воздействия внешних токсических факторов, таких как табачный дым. Также ларингит может возникать при *гастроэзофагеальном рефлюксе* в результате повреждающего действия желудочного сока. Кроме того, гортань может поражаться и при системных инфекциях, например туберкулезе и дифтерии.

Несмотря на то что большинство инфекционных процессов в гортани являются самокупирующимися, в некоторых случаях, особенно в грудном и детском возрасте, они могут приводить к серьезным осложнениям, когда в результате гиперемии слизистой оболочки, ее отека и обильной экссудации происходит обструкция гортани.

В частности, *ларингоэпиглоттит*, вызванный респираторным синцитиальным вирусом, *H. influenzae* или β-гемолитическим стрептококком у грудных детей и детей раннего возраста, дыхательные пути которых имеют очень узкий просвет, может приводить к внезапному отеку надгортанника и голосовых связок, что является жизнеугрожающим состоянием. Эта форма заболевания крайне редко наблюдается у взрослых, т.к. просвет гортани у них значительно шире, а вспомогательные дыхательные мышцы — сильнее. *Крупом* называют ларинготрахеобронхит у детей, при котором сужение дыхательных путей из-за воспаления приводит к инспираторному стридору, так пугающему родителей.

Воспаленный эпителий, который часто наблюдается у курящих лиц, склонен к плоскоклеточной метаплазии и иногда — развитию карциномы гортани.

РЕАКТИВНЫЕ УЗЕЛКОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Иногда на голосовых связках появляются реактивные узелковые образования. Обычно они наблюдаются во взрослом возрасте у курящих мужчин (*полипы*) или лиц, сильно нагружающих свои голосовые связки (*певческие узелки*) (рис. 16.12). Принято считать, что певческие узелки — двухсторонние образования, а полипы — односторонние. Узелковые образования представляют собой гладкие округлые выросты не более нескольких миллиметров в диаметре на широком основании или на ножке, обычно расположенные на истинных голосовых связках. Чаще всего узелки покрыты многослойным плоским эпителием с участками ороговения, гиперкератоза или даже легкой дисплазии. Центральная часть узелка состоит из рыхлой миксоидной соединительной ткани, иногда фиброзированной или содержащей многочисленные сосуды. Если расположенные на противоположных связках узелки соприкасаются друг с другом, покрывающая их слизистая оболочка может изъязвляться. Особенности локализации узелков, а также присоединившееся воспаление меняют у человека голос и даже приводят к его потере. Узелки никогда не малигнизируются.

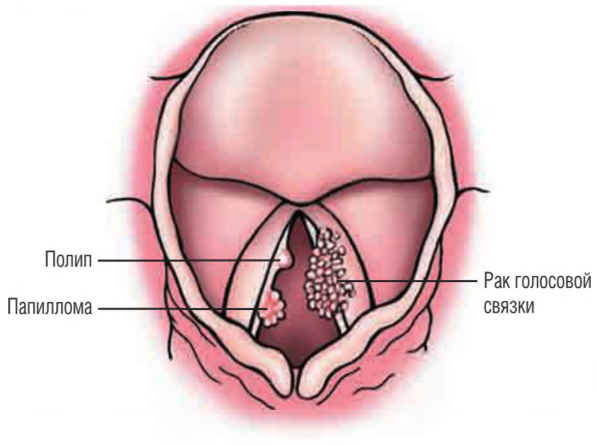


РИС. 16.12 Сравнение полипа, доброкачественной папилломы и экзофитно растущего рака голосовой связки.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ ПАПИЛЛОМА И ПАПИЛЛОМАТОЗ

Плоскоклеточные папилломы гортани — это доброкачественные новообразования, обычно расположенные на истинных голосовых связках, представляющие собой мягкие разрастания в виде ягод малины и редко достигающие более 1 см в диаметре (*см.* рис. 16.12). При гистологическом исследовании папилломы выглядят как многочисленные узкие пальцевидные выросты с фиброваскулярными стержнями, покрытые многослойным плоским эпителием. Если папилломы расположены на свободных краях голосовых связок, постоянное травмирование папиллом может привести к изъязвлению, которое иногда сопровождается кровохарканием.

У взрослых папилломы обычно единичны, тогда как у детей — множественны и носят название *ювенильных папиллом гортани* [42]. Однако множественные рецидивирующие папилломы также могут наблюдаться у взрослых. Причина папиллом — вирус папилломы человека 6-го и 11-го типов. Во многих случаях папилломы спонтанно регрессируют в пубертатном периоде, но до этого момента многие пациенты переносят множество хирургических вмешательств, поскольку папилломы склонны к рецидивированию. Крайне редко возможна малигнизация образования.

КАРЦИНОМА ГОРТАНИ

Гиперплазия–дисплазия–карцинома. Для эпителия гортани характерны различные изменения: *гиперплазия, атипическая гиперплазия, дисплазия, карцинома in situ* и *инвазивный рак* [43]. Макроскопические признаки также различны: от гладких белых или красных участков утолщения слизистой оболочки, иногда шероховатых из-за ороговения, до неправильной формы бородавчатых или изъязвленных бело-розовых образований, характерных для карциномы.

В истинных голосовых связках могут иметь место все степени гиперплазии эпителия, и вероятность

развития карциномы в данном случае будет прямо пропорциональна уровню клеточной атипии, определенному при первом исследовании.

Обычно гиперплазия не подвергается злокачественной трансформации, однако риск последней возрастает на 1–2% через каждые 5–10 лет существования умеренной дисплазии и на 5–10% — при тяжелой дисплазии эпителия. Степень выраженности изменений эпителия можно точно оценить только после гистологического исследования.

Описанные изменения чаще всего связаны с воздействием табачного дыма, причем риск увеличивается пропорционально стажу и интенсивности курения. Действительно, до момента трансформации в злокачественную опухоль все изменения эпителия могут регрессировать после отказа от курения.

Еще одним доказанным фактором риска является употребление алкоголя. Алкоголь и курение при совместном воздействии значительно повышают риск развития рака гортани. Другими факторами, увеличивающими риск развития злокачественной опухоли, являются некоторые особенности питания, воздействие асбеста и ионизирующего излучения, а также папилломавирусная инфекция [44, 45].

Морфология. До 95% наблюдений карциномы гортани — это ее плоскоклеточные формы. Опухоль обычно возникает непосредственно на голосовых связках, но может развиваться над или под ними, на надгортаннике или черпаловидно-надгортанных складках, а также в грушевидных синусах. Опухоль, рост которой ограничен собственно гортанью, называют *внутренней*; опухоль, вышедшую за границы гортани, — *внешней*. Микроскопическая картина плоскоклеточной карциномы гортани идентична таковой при плоскоклеточной карциноме других локализаций. Сначала появляются образования *in situ*, которые в дальнейшем превращаются в жемчужно-серые морщинистые бляшки на поверхности слизистой оболочки. Затем бляшки изъязвляются и грибовидно разрастаются (рис. 16.13). Степень анаплазии опухолей гортани значительно варьирует. Иногда наблюдаются крупные гигантские опухолевые клетки и многочисленные фигуры атипичного митоза. Как и следует ожидать от новообразований, появившихся в результате повторяющегося воздействия внешних канцерогенов, в прилегающей к опухоли слизистой оболочке выявляются участки плоскоклеточной гиперплазии с очагами дисплазии или карциномы *in situ*.

Клинически карцинома гортани проявляется стойкой потерей голоса. На момент выявления ≈ 60% опухолей ограничены гортанью. Прогноз для пациентов с такими новообразованиями лучше, чем для тех, у кого опухоль распространилась на прилегающие структуры. На поздних стадиях рак гортани может проявляться болевым синдромом, нарушением глотания и кровохарканьем. Также больные подвержены вторичному инфицированию язвенных поражений. Хирургическое лечение, лучевая и комбинированная терапия могут быть эффективными, однако ≈ 30% пациентов умирают. Типичными причинами смерти являются инфекция нижележащих отделов дыхательных путей или распространение метастазов и раковая кахексия.

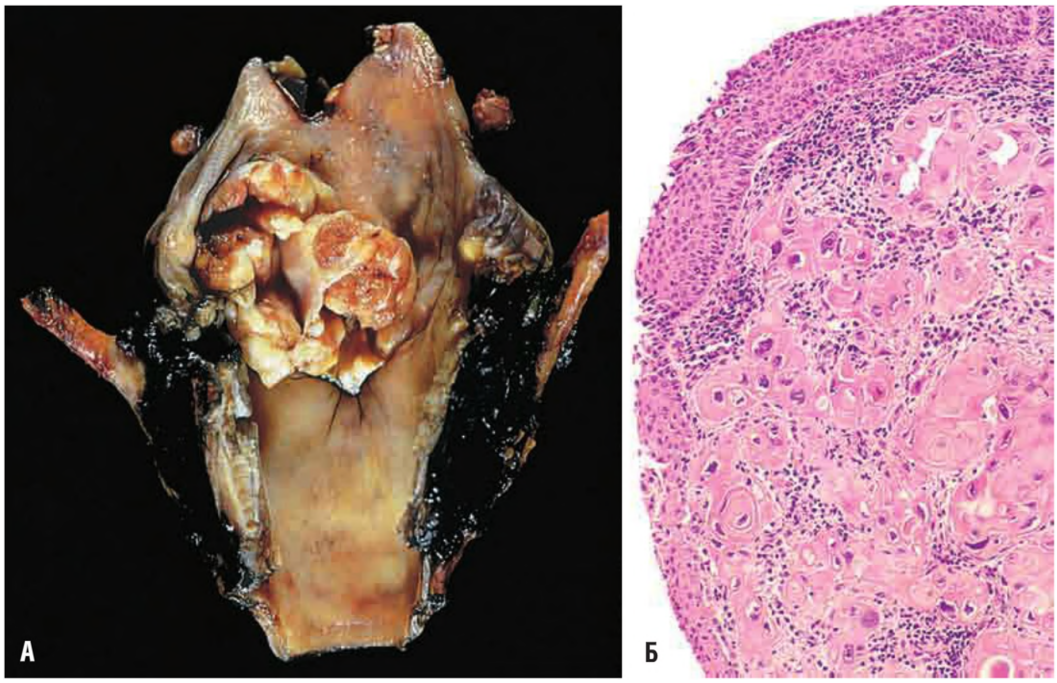


РИС. 16.13 **(А)** Карцинома гортани. Крупное изъязвленное грибовидное образование, захватывающее голосовую связку и грушевидный синус. **(Б)** При гистологическом исследовании выявлена плоскоклеточная карцинома гортани. Обратите внимание на атипию поверхностного эпителия и ороговевающие опухолевые клетки в подслизистом слое.

УШИ

Заболевания органа слуха редко уменьшают продолжительность жизни человека, но многие из них заметно снижают ее качество. Самыми частыми заболеваниями органа слуха являются (в порядке убывания частоты): (1) острый или хронический отит (чаще всего с вовлечением среднего уха и сосцевидного отростка), приводящий к развитию холестеатомы; (2) симптоматический отосклероз; (3) ушные полипы; (4) лабиринтит; (5) различные формы карциномы (чаще с поражением наружного уха); (6) параганглиомы (чаще развивающиеся в среднем ухе). В данном разделе описаны только те заболевания, которые обладают особыми морфологическими признаками (за исключением лабиринтита). Параганглиомы будут описаны далее.

Воспалительные заболевания

Средний отит (воспаление среднего уха), *острый* или *хронический*, чаще всего наблюдается у грудных детей и детей раннего возраста. Природа большинства отитов вирусная, а характер экссудата — серозный, однако при присоединении бактериальной инфекции он может становиться гнойным. Чаще бактериальная флора представлена *S. pneumoniae*, нетипируемыми *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [46].

Повторяющиеся приступы острого среднего отита в условиях нерассасывающегося экссудата приводят к хронизации процесса. Наиболее частые возбудители хронического отита — *P. aeruginosa, S. aureus* или грибы, иногда причиной заболевания может быть смешанная флора. При хронизации заболевания возможны перфорация барабанной перепонки, вовлечение в процесс слуховых косточек или лабиринта, распространение процесса на сосцевидный отросток и даже переход на кости черепа с развитием височного энцефалита или абсцесса головного мозга. Средний отит, вызванный *P. aeruginosa*, у лиц, страдающих сахарным диабетом, течет особенно агрессивно и имеет тенденцию к широкому распространению, вызывая деструктивный некротизирующий средний отит.

Холестеатомы при хроническом среднем отите не являются истинными новообразованиями и не всегда содержат холестерин. Чаще они представляют собой кистозные образования диаметром 1–4 см, выстланные плоским ороговевающим или метаплазированным, выделяющим слизь эпителием и заполненные аморфным детритом (обычно состоящим из слущенных эпителиоцитов). Иногда в них обнаруживаются кристаллы холестерина. Точная причина возникновения холестеатом недостаточно ясна, однако предполагают, что хроническое воспаление и перфорация барабанной перепонки с последующим врастанием плоского эпителия или метаплазией секреторного эпителия среднего уха ведут к образованию плоскоклеточных скоплений, которые в последующем становятся кистами. Вокруг кист, выстланных ороговевающим эпителием, есть участки хронического воспаления. Иногда кисты разрываются, что ведет к усилению воспалительной реакции вокруг них и образованию гигантских клеток, содержащих в цитоплазме погибшие эпителиоциты и другие фрагменты детрита. Расширяясь, кисты могут захватывать слуховые косточки, лабиринт, прилегающие кости черепа или окружающие мягкие ткани, а в некоторых случаях возможно формирование объемных образований шеи.

Отосклероз

Отосклероз — это аномальное скопление костной ткани вокруг края овального окна преддверия среднего уха, где фиксируется основание стремечка. Обычно поражаются оба уха. На ранних стадиях заболевания формируется фиброзный анкилоз основания стремечка, переходящий затем в избыточный рост костной ткани, которая фиксирует основание стремечка к овальному окну. Степень снижения подвижности стремечка обусловливает степень потери слуха. Процесс обычно начинается в первые десятилетия жизни. У молодых людей и лиц среднего возраста часто отмечается минимальная степень нарушений. Более серьезные проявления отосклероза относительно редки.

В большинстве случаев заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вариабельную пенетрантность. Причина избыточного роста костной ткани не ясна, скорее всего, нарушается нормальное соотношение между формированием и резорбцией костной ткани. Согласно этой теории, резорбция ткани височной кости в непосредственной близости к овальному окну в дальнейшем сменяется фиброзом и васкуляризацией, а позднее происходит замещение соединительной ткани вновь сформированной костной тканью с фиксацией основания стремечка.

В большинстве наблюдений отмечают медленное прогрессирование патологического процесса (в течение нескольких десятилетий), результатом которого будет значительная потеря слуха.

Опухоли

Эпителиальные и мезенхимальные опухоли уха (наружного, среднего и внутреннего) отмечаются крайне редко, за исключением базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы ушной раковины. Эта форма карциномы обычно наблюдается у пожилых людей и связана с воздействием солнечной радиации. Опухоли в слуховом проходе обычно являются плоскоклеточной карциномой, возникают у женщин среднего и по-

жилого возраста и не связаны с воздействием солнечных лучей. Такие опухоли морфологически идентичны образованиям других локализаций. Опухоль вначале выглядит как небольшой узелок, в дальнейшем он увеличивается в размерах, эрозируется и распространяется местно. Базально-клеточная и плоскоклеточная карциномы ушной раковины характеризуются локальным ростом и редко метастазируют. Плоскоклеточная карцинома наружного слухового прохода может прорастать в полость черепа или метастазировать в регионарные лимфатические узлы. Уровень 5-летней выживаемости составляет ≈ 50%.

ШЕЯ

Основные патологические процессы, поражающие шею, например плоскоклеточная и базально-клеточная карциномы кожи, меланомы и лимфомы, описаны в соответствующих разделах или вместе с системными заболеваниями как их компоненты (например, генерализованная сыпь, лимфаденопатия при инфекционном мононуклеозе и тонзиллите). В данном разделе будут описаны лишь некоторые редкие заболевания, специфичные только для шеи.

Бранхиогенные кисты

Бранхиогенные кисты (шейные лимфоэпителиальные кисты) обычно доброкачественные. Они локализуются в верхнебоковых участках шеи по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Считают, что такие кисты развиваются в основном из остатков второй пары жаберных дуг. Кисты чаще наблюдаются у взрослых людей в возрасте 20–40 лет.

Бранхиогенные кисты — четко очерченные образования диаметром 2–5 см с фиброзной стенкой, обычно выстланные многослойным плоским или многорядным цилиндрическим эпителием. В стенке кист часто присутствуют лимфатические фолликулы с хорошо выраженными герминативными центрами. Кисты содержат прозрачную водянистую или слизистую жидкость со слущенным гранулярным клеточным детритом. Бранхиогенные кисты медленно увеличиваются в размере, очень редко подвергаются злокачественной трансформации, их достаточно легко удалить хирургически. Сходные образования иногда формируются в ткани околоушных слюнных желез или в полости рта под языком.

Кисты щитовидно-язычного протока

В эмбриогенезе зачаток щитовидной железы формируется в области слепого отверстия в основании языка. По мере развития железы происходит ее опускание в дефинитивную позицию на передней поверхности шеи. Остатки пути, по которому движется щитовидная железа, могут сохраняться и после рождения ребенка, давая начало кистам диаметром 1–4 см, выстланным многослойным плоским эпителием (в кистах у корня языка) или многорядным цилиндрическим эпителием (в кистах, расположенных глубже корня языка). Также существуют переходные варианты эпителиальной выстилки. В соединительнотканной стенке кист могут обнаруживаться скопления лимфоидной ткани или остатки ткани щитовидной железы. Основной метод лечения таких кист — хирургическое удаление. В очень редких случаях наблюдается злокачественная трансформация эпителия, выстилающего кисты.

Параганглиома

Параганглиома развивается из параганглия — скопления нейроэндокринных клеток, тесно связанных с симпатической и парасимпатической нервной системой. Новообразования из таких клеток могут локализоваться в различных участках тела, чаще — в мозговом веществе надпочечников (*феохромоцитомы*; *см.* главу 24). В целом ≈ 70% вненадпочечниковых параганглиом локализуются в области головы и шеи [47]. Патогенез параганглиом до конца не ясен, однако в клетках как наследственных, так и спонтанных параганглиом были выявлены повреждения генов, кодирующих синтез структурных субъединиц сукцинат оксиредуктазы — фермента, участвующего в процессах митохондриального дыхания.

Обычно параганглиомы локализуются в двух местах:

- *в паравертебральных параганглиях* (в т.ч. в органе Цуккеркандля и, реже, в мочевом пузыре). Такие опухоли содержат симпатические волокна и являются хромаффин-позитивными, что указывает на наличие в них катехоламинов;
- *в параганглиях*, связанных с крупными сосудами головы и шеи, входящими в аортально-легочную цепь, включая каротидные тельца (чаще всего), аортальные тельца, яремно-барабанные ганглии, узловатый ганглий блуждающего нерва и скопления клеток в полостях рта и носа, носоглотке, гортани и глазницах. Эти параганглии иннервируются парасимпатической нервной системой и редко выделяют катехоламины.

Морфология. Опухоль каротидных телец — типичный случай парасимпатической параганглиомы. Изредка она достигает 6 см в диаметре и развивается вблизи (а иногда и с вовлечением) бифуркации общей сонной артерии. Цвет опухоли варьирует от красно-розового до коричневого. Гистологическая картина всех параганглиом, независимо от их локализации, сходна. В основном они состоят из гнездных скоплений (*Zellballen*) овальных или круглых главных клеток нейроэктодермального происхождения, окруженных тонкими сосудистыми мембранами. Цитоплазма опухолевых клеток обильная, прозрачная или зернистая, эозинофильная, а ядра мономорфные, круглые или овальные, иногда везикулярные (рис. 16.14) [48]. В большинстве опухолей отмечаются незначительный клеточный полиморфизм и единичные митозы. Главные клетки при иммуногистохимическом исследовании интенсивно окрашиваются нейроэндокринными маркерами (хромогранином, синаптофизином, нейрон-специфической энолазой, а также CD56 и CD57). В опухолях есть веретенообразные стромальные клетки (*поддерживающие клетки*), которые экспрессируют белок S-100. При электронной микроскопии в клетках паравертебральных опухолей определяются четко очерченные нейроэндокринные гранулы, количество которых сильно варьирует (в нефункционирующих опухолях они единичны).

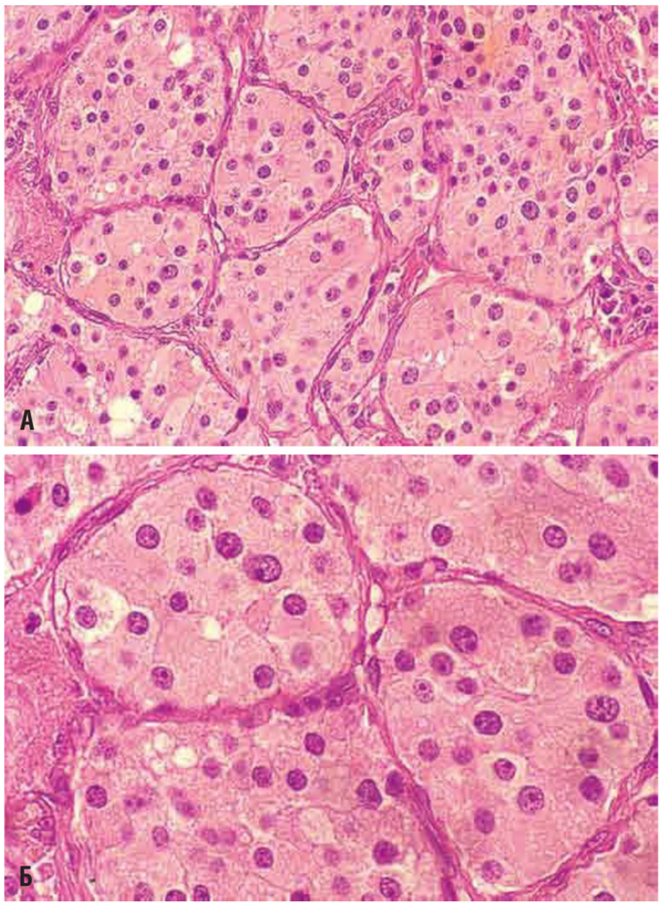


РИС. 16.14 Опухоль каротидных телец. **(А)** При малом увеличении видны скопления (Zellballen) опухолевых клеток, разделенные септами. **(Б)** При большом увеличении видны крупные эозинофильные, немного вакуолизированные опухолевые клетки и удлиненные поддерживающие клетки в септах.

Опухоли каротидных телец (и параганглиомы в целом) — редкие, медленно растущие, безболезненные новообразования, чаще возникающие у лиц в возрасте 50–60 лет. Обычно это одиночные спорадические опухоли, но иногда они могут быть семейными с аутосомно-доминантным типом наследования, как при синдроме множественной эндокринной неоплазии типа 2 (*см.* главу 24). В таком случае они часто множественные, двухсторонние и симметричные. Опухоли каротидных телец часто рецидивируют после неполной резекции и, несмотря на доброкачественную природу, метастазируют в регионарные лимфатические узлы, а также дают отдаленные метастазы. В ≈ 50% наблюдений заболевание заканчивается летальным исходом, в основном из-за инфильтративного роста опухоли. К сожалению, гистологическое исследование практически никогда не может дать прогноз клинического течения опухоли — количество клеток с митозом, полиморфизмом и даже наличие сосудистой инвазии не являются его надежными индикаторами [47].

СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

У человека есть три пары больших слюнных желез — околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные, а также многочисленные малые слюнные железы, разбросанные в слизистой оболочке полости рта. Во всех этих железах могут возникать воспалительные процессы, а также опухоли.

Ксеростомия

Ксеростомия — это сухость слизистой оболочки полости рта, обусловленная снижением выделения слюны. В различных популяциях частота этого состояния достигает 29% [48].

Ксеростомия является главным симптомом аутоиммунного *синдрома Шегрена* (*см.* главу 6), при котором она сочетается с сухостью глаз (*сухим кератоконъюнктивитом*). Кроме того, отсутствие выделения слюны — серьезное осложнение лучевой терапии. Однако чаще всего ксеростомия наблюдается при приеме некоторых лекарственных средств (антихолинергических препаратов, антидепрессантов, антипсихотических препаратов, диуретиков, антигипертензивных и седативных препаратов, миорелаксантов, анальгетических и анти-

гистаминных препаратов) [48–50]. Сухость слизистой оболочки полости рта может быть изолированным симптомом, а может сочетаться с атрофией сосочков языка, трещинами и язвами на его поверхности. При синдроме Шегрена ксеростомия может сопровождаться увеличением слюнных желез в результате воспаления. Осложнения ксеростомии — кариес, кандидоз полости рта, а также затруднение жевания и нарушение речи.

Воспалительные заболевания

Сиаладенит (воспаление слюнной железы) может иметь травматическую, вирусную, бактериальную и аутоиммунную природу. Самым частым воспалительным заболеванием слюнных желез является *мукоцеле*. Наиболее распространенная форма вирусного сиаладенита — *эпидемический паротит*, при котором поражаются большие слюнные железы, особенно околоушные (*см.* главу 8). При паротите в патологический процесс могут вовлекаться и другие железы (например, яички и поджелудочная железа). Воспаление слюнных желез при аутоиммунном синдроме Шегрена описано в главе 6. Распространенное поражение слюнных желез, желез, продуцирующих слизь, и желез полости рта при этом синдроме ведет к развитию *ксеростомии*. Сочетанное поражение слезных желез приводит к *сухому кератоконъюнктивиту*.

Мукоцеле. Это заболевание возникает в результате окклюзии или разрыва протока слюнной железы с последующим истечением слюны в окружающую соединительную ткань. Мукоцеле чаще локализуется в тканях нижней губы и является результатом травмы (рис. 16.15А).

Мукоцеле обычно наблюдается у детей и лиц молодого возраста, а также у пожилых как результат старения организма. При осмотре мукоцеле выглядит как флюктуирующая припухлость синеватого оттенка на нижней губе. При сборе анамнеза пациент может указать на изменение размера этого образования, особенно в связи с приемом пищи. Гистологически мукоцеле представляет собой кистоподобную полость, выстланную воспалительной грануляционной или фиброзной тканью. Полость заполнена слизью, в которой встречаются воспалительные клетки, например макрофаги (*см.* рис. 16.15Б). Оптимальной тактикой лечения является полное иссечение кисты вместе с пораженной слюнной железой. Иссечение только кисты может привести к рецидиву заболевания.

Для обозначения мукоцеле, которое развивается при повреждении протока подъязычной слюнной железы, используют термин «ранула». Ранула гистологически идентична мукоцеле, однако может увеличиваться до очень крупных размеров, превращаясь в «ныряющую» ранулу, т.е. проникающую через соединительнотканную строму и соединяющую брюшки челюстно-подъязычной мышцы.

Сиалолитиаз и неспецифический сиаладенит. Неспецифический бактериальный сиаладенит, обычно поражающий большие слюнные железы, в частности поднижнечелюстную, нередко развивается в результате обструкции протока слюнной железы слюнным камнем (*сиалолитиаз*). Типичными возбудителями заболевания являются *S. aureus* и *S. viridans*.

Часто установить причину образования камней в слюнных железах сложно, иногда оно связано с обструкцией устья протока слюнной железы частичками пищи или в результате отека окружающих тканей после травмы. Дегидратация и сниженная секреция слюны могут предрасполагать к вторичной бактериальной инфекции, которая иногда развивается у пациентов, длительно получающих фенотиазины, побочный эффект которых — подавление секреции слюнных желез. Дегидратация и сниженная секреция слюны также могут привести к развитию гнойного бактериального паротита у пожилых пациентов, перенесших обширные торакальные или абдоминальные вмешательства.

РИС. 16.15 Мукоцеле. **(А)** Флюктуирующее, заполненное жидкостью образование в нижней губе, возникшее после травмы. **(Б)** Кистоподобная полость, заполненная слизью и выстланная организующейся грануляционной тканью.

Независимо от причины воспаления обструкция протока и бактериальная инфекция приводят к развитию неспецифического интерстициального воспаления ткани железы. Если причиной воспаления являются стафилококки или другие пиогенные микроорганизмы, то развивается гнойно-некротический процесс с формированием абсцесса. Типично одностороннее поражение слюнной железы. Воспалительный процесс приводит к увеличению и болезненности пораженной железы и иногда — истечению гнойного экссудата из протока.

Опухоли

Несмотря на достаточно простую гистологическую структуру, слюнные железы могут быть источником развития более 30 гистологически различных новообразований [51–53]. Классификация и относительная частота доброкачественных и злокачественных опухолей представлены в табл. 16.4 (исключены редкие доброкачественные и злокачественные мезенхимальные опухоли). Как следует из таблицы, до 90% всех новообразований слюнных желез составляет небольшое количество форм опухолей. Именно ими и будет ограничено наше обсуждение.

В целом опухоли слюнных желез встречаются крайне редко и составляют менее 2% всех опухолей у человека. От 65 до 80% новообразований локализуются в околоушных железах, 10% — в поднижнечелюстных железах, оставшиеся образуются в малых слюнных железах, включая подъязычные.

Злокачественный характер имеют 15–30% опухолей околоушных желез, ≈ 40% — поднижнечелюстных желез, ≈ 50% — малых слюнных желез и 70–90% — подъязычных желез. Таким образом, вероятность злокачественности в целом обратно пропорциональна размеру слюнной железы.

Обычно опухоли слюнных желез наблюдаются у взрослых, немного чаще у женщин, чем у мужчин, до 5% опухолей слюнных желез возникает у детей младше 16 лет. По неясным причинам опухоль Уортина значительно чаще развивается у мужчин. Доброкачественные опухоли, как правило, появляются в возрасте 50–70 лет, тогда как злокачественные — несколько позже. Опухоли околоушных слюнных желез независимо от гистологической структуры клинически проявляются выраженной припухлостью впереди и ниже ушной раковины. На момент постановки диагноза диаметр как доброкачественных, так и злокачественных опухолей варьирует от 4 до 6 см, а само новообразование подвижно при пальпации, за исключением запущенных случаев злокачественных опухолей. До клинического проявления доброкачественных опухолей проходит обычно от нескольких месяцев до нескольких лет, тогда как злокачественные опухоли диагностируют раньше, вероятно из-за более быстрого их роста. Достоверные клинические критерии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез отсутствуют, поэтому во всех случаях необходимо гистологическое исследование.

ТАБЛИЦА 16.4. Гистологическая классификация и частота доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез

Доброкачественные	Злокачественные
Плеоморфная аденома (50%)	Мукоэпидермоидная карцинома (15%)
Опухоль Уортина (5–10%)	Аденокарцинома* (10%)
Онкоцитома (1%)	Ацинарно-клеточная карцинома (5%)
Другие аденомы (5–10%)	Железисто-кистозная карцинома (5%)
Базально-клеточная аденома	Злокачественная смешанная опухоль (3–5%)
Каналикулярная аденома	
Протоковые аденомы	Плоскоклеточная карцинома (1%)
	Другие формы карциномы (2%)

* Без дополнительного уточнения.

[Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.]

ПЛЕОМОРФНАЯ АДЕНОМА

Из-за значительного разнообразия гистологической картины плеоморфную аденому также называют *смешанной опухолью*. Плеоморфная аденома составляет до 60% всех опухолей околоушных слюнных желез, реже она локализуется в поднижнечелюстных железах и относительно редко — в малых слюнных железах. Это доброкачественное образование из протоковых эпителиальных и миоэпителиальных клеток обладает признаками и эпителиальной, и мезенхимальной дифференцировки. При микроскопическом исследовании в плеоморфной аденоме обнаруживают эпителиальные элементы, расположенные среди миксоидных, гиалиновых, хрящевых и даже костных структур разного объема. В некоторых опухолях эпителиальные элементы преобладают, в остальных они представлены значительно рассеянными скоплениями.

О причинах развития этих опухолей известно мало, за исключением того, что риск их возрастает после воздействия ионизирующего излучения. Также неясен и гистогенез различных компонентов опухоли. В настоящее время популярна точка зрения, что все неопластические элементы, включая мезенхимальные, происходят из миоэпителиальных или протоковых резервных клеток.

Морфология. Большинство плеоморфных аденом внешне представляют собой округлые, хорошо отграниченные новообразования, редко размером более 6 см (рис. 16.16). Новообразование имеет капсулу, но при некоторых локализациях опухоли (в частности, на небе) капсула неполноценна и быстрый рост опухоли приводит к формированию выпячиваний в окружающую опухоль ткань железы, приводя к опасной энуклеации опухоли. На разрезе ткань опухоли имеет серо-белый цвет с миксоидными и голубыми полупрозрачными хрящеобразными участками.

Основной гистологической характеристикой плеоморфных аденом является их значительная гетерогенность. Эпителиальные элементы напоминают протоковые или миоэпителиальные клетки, формирующие протоки, ацинусы, неправильные трубочки, тяжи или

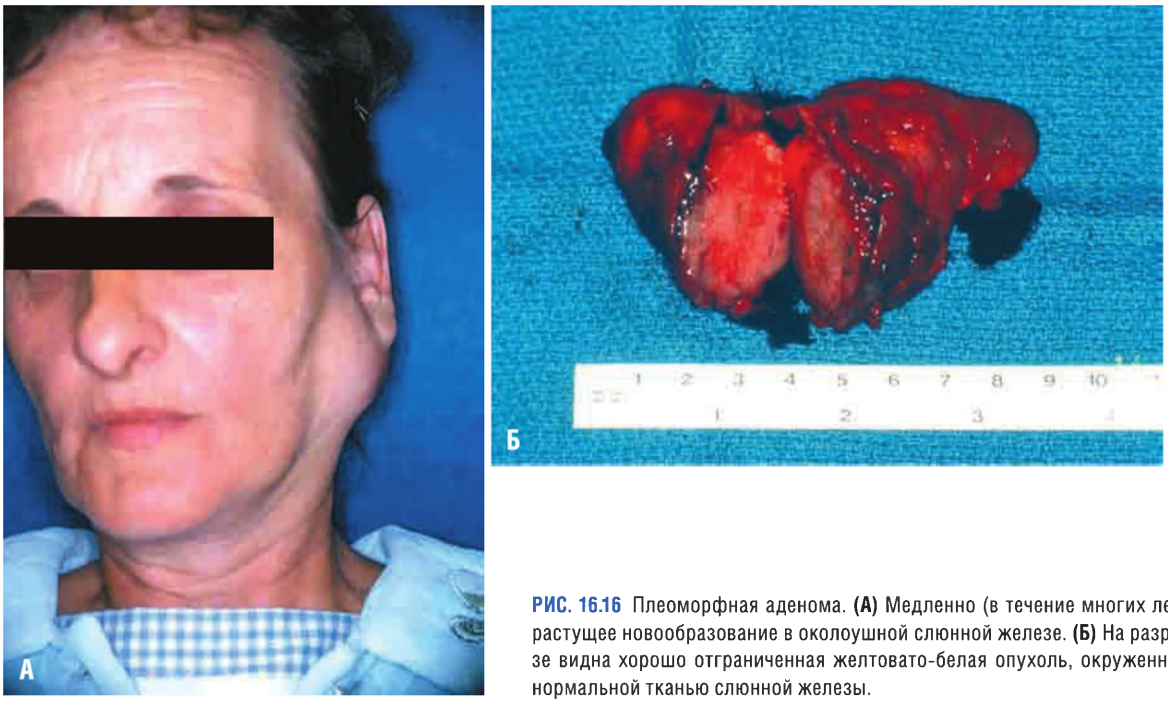


РИС. 16.16 Плеоморфная аденома. **(А)** Медленно (в течение многих лет) растущее новообразование в околоушной слюнной железе. **(Б)** На разрезе видна хорошо отграниченная желтовато-белая опухоль, окруженная нормальной тканью слюнной железы.

пласты клеток. Эти элементы обычно разбросаны в мезенхимоподобной рыхлой миксоидной соединительной ткани, содержащей островки хрящевой ткани и, реже, участки костной ткани (рис. 16.17). Иногда эпителиальные клетки формируют хорошо развитые протоки, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием с подлежащим слоем интенсивно окрашенных мелких миоэпителиальных клеток. В других случаях могут отмечаться тяжи или пласты миоэпителиальных клеток и островки высокодифференцированного плоского эпителия. В большинстве случаев признаки дисплазии эпителия и митотической активности отсутствуют. Опухоли из преимущественно эпителиальных или преимущественно мезенхимальных элементов по своему биологическому поведению не отличаются.

Клинические признаки. Плеоморфная аденома представляет собой безболезненные, медленно растущие, подвижные, отграниченные массы внутри ткани околоушной слюнной железы (*см.* рис. 16.16), в поднижнечелюстной области или в преддверии рта. Рецидивы (по прошествии нескольких месяцев и лет) после паротидэктомии развиваются с частотой ≈ 4%, а после простой энуклеации опухоли достигают 25%. Такая высокая частота рецидивов связана с трудностями обнаружения фрагментов опухоли в окружающей ткани железы при хирургическом вмешательстве.

Карциному, развивающуюся в плеоморфной аденоме, называют *карциномой из плеоморфной аденомы* или *злокачественной смешанной опухолью*. Частота злокачественной трансформации возрастает пропорционально длительности существования опухоли и составляет ≈ 2% при опухолях с анамнезом менее 5 лет и ≈ 10% при опухолях, существующих дольше 15 лет. Обычно рак проявляется в форме аденокарциномы или недифференцированной карциномы и часто практически полностью замещает все фрагменты предсуществующей плеоморфной аденомы. Однако для подтверждения диагноза «карцинома из плеоморфной аденомы» должны быть выявлены хотя бы следы аденомы. К сожалению, эта форма рака является одной из самых агрессивных среди всех злокачественных опухолей слюнных желез: уровень 5-летней летальности достигает 30–50%.

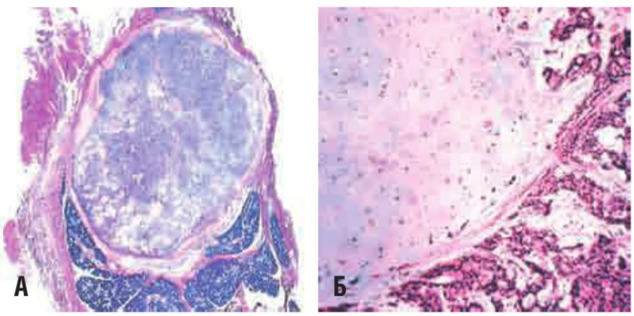


РИС. 16.17 Плеоморфная аденома. **(А)** При малом увеличении видна четко очерченная опухоль с подлежащей нормальной паренхимой слюнной железы. **(Б)** При большом увеличении видны эпителиальные и миоэпителиальные клетки, лежащие в хрящевидном матриксе.

ОПУХОЛЬ УОРТИНА

Опухоль Уортина (*папиллярная лимфоматозная цистоаденома*) — необычное доброкачественное новообразование, вторая по частоте опухоль слюнных желез. Опухоль Уортина — единственная опухоль, не выходящая за пределы околоушной слюнной железы. Чаще наблюдается у мужчин, обычно в возрасте 50–70 лет. До 10% образований имеют первично-множественный двухсторонний характер. Риск развития этой опухоли у курящих в 8 раз выше, чем у некурящих.

Морфология. Большинство опухолей Уортина — это округлые или овальные образования диаметром 2–5 см, обычно развивающиеся в поверхностных отделах околоушной слюнной железы и поэтому хорошо пальпируемые. На разрезе поверхность опухоли бледно-серая, с узкими кистозными или щелевидными пространствами, заполненными слизистым либо серозным секретом. При микроскопическом исследовании видно, что эти полости выстланы двойным слоем неопластического эпителия, лежащим на плотной лимфоидной строме, которая иногда содержит герминативные центры (рис. 16.18). Просвет полостей часто сужен за счет полиповидных выпячиваний лимфоэпителиальных элементов. Двойной слой неопластического эпителия представлен разными клетками: поверхностно расположенными цилиндрическими клетками с обильной гранулярной эозинофильной цитоплазмой, похожими на онкоциты, и лежащими под ними кубическими и полигональными клетками. Онкоциты — это эпителиальные клетки, заполненные митохондриями, которые придают цитоплазме гранулярный вид. Секреторные клетки расположены в слое цилиндрических эпителиоцитов и выделяют свой секрет в просвет кистозных полостей. Иногда могут присутствовать участки плоскоклеточной метаплазии.

Долгое время обсуждался гистогенез этих опухолей. Мелкие слюнные железы, иногда обнаруживаемые в ткани шейных лимфатических узлов, подтверждают гипотезу, что опухоли Уортина развиваются в результате аномального внедрения в околоушную железу лимфатической ткани с включениями. Действительно, изредка опухоли Уортина наблюдаются в шейных лимфатических узлах, эти опухоли ошибочно можно принять за метастазы. Опухоль Уортина рецидивирует после резекции только в 2% наблюдений.

МУКОЭПИДЕРМОИДНАЯ КАРЦИНОМА

В этих опухолях присутствуют в различном соотношении плоские клетки, клетки, продуцирующие слизь, и промежуточные клетки. Около 15% всех новообразований в слюнных железах являются мукоэпидермоидной карциномой. Такие опухоли локализуются преимущественно в околоушных железах (60–70%) и составляют большинство новообразований в других слюнных железах, особенно малых. Более чем в 50% наблюдений эти опухоли ассоциируются со сбалансированными транслокациями t(11;19)(q21;p13), при которых происходит слияние генов *MECT1* и *MAML2*. Считается, что ген *MECT1–MAML2* играет ключевую роль в развитии мукоэпидермоидной карциномы, возможно нарушая функции пути Notch и сигнальных путей, зависимых от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [54, 55]. В целом эта опухоль является наиболее частым первичным злокачественным новообразованием слюнных желез.

Морфология. Опухоль может достигать 8 см в диаметре, и, несмотря на то что она обычно четко очерчена, капсула у нее не выражена, поэтому опухоль может прорастать в окружающие ткани. На разрезе ткань опухоли серовато-белого цвета, в ней отмечаются мелкие кисты, содержащие слизь. Типичная гистологическая картина — наличие тяжей, пластов или кистозных образований из плоских, слизистых либо промежуточных клеток. Гибридные клетки часто обладают признаками плоских эпителиоцитов и содержат мелкие или крупные заполненные слизью вакуоли, лучше всего видимые при окрашивании на муцин (рис. 16.19). Клетки опухоли могут быть доброкачественными или резко анапластическими и злокачественными. Мукоэпидермоидная карцинома может иметь низкую, умеренную и высокую степени дифференцировки.

Течение и прогноз заболевания зависят от степени дифференцировки опухоли. Опухоли низкой степени злокачественности обладают, скорее, экспансивным ростом, рецидивируют в 15% наблюдений и крайне редко метастазируют, уровень 5-летней выживаемости при них достигает 90%. Напротив, опухоли высокой и, реже, умеренной степени злокачественности растут инвазивно и дают отдаленные метастазы, что затрудняет их хирургическое лечение и приводит к развитию рецидивов (25–30%) и метастазированию (30%). Уровень 5-летней выживаемости таких пациентов не превышает 50%.

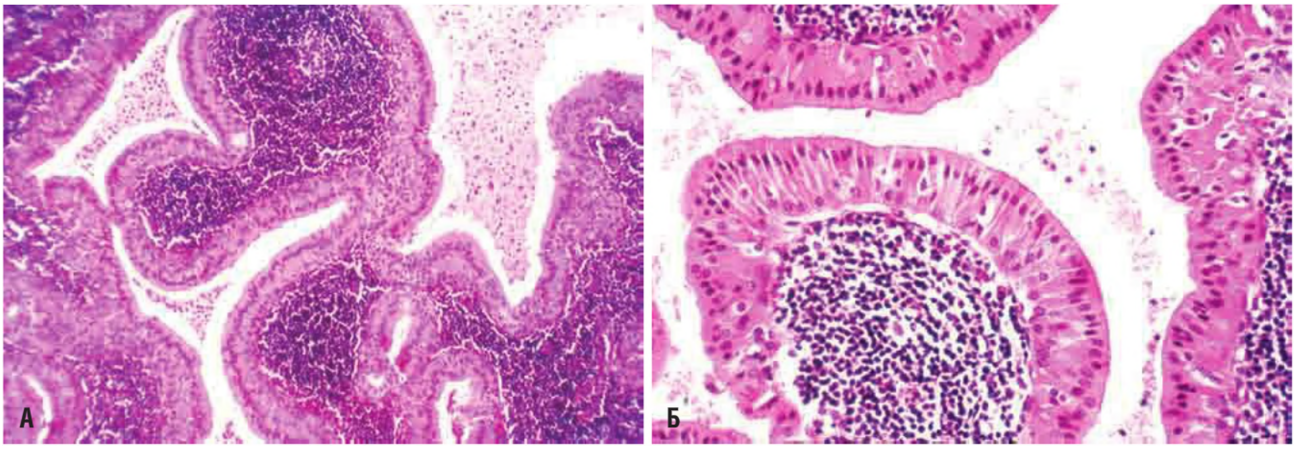


РИС. 16.18 Опухоль Уортина. **(А)** При малом увеличении видны эпителиальные и лимфоидные элементы. Обратите внимание на фолликул с герминативным центром прямо под эпителием. **(Б)** При большом увеличении видны кистозные полости, которые разделяют дольки из неопластического эпителия, состоящего из двух слоев эозинофильных эпителиальных клеток, лежащих на реактивно измененной лимфоидной строме.

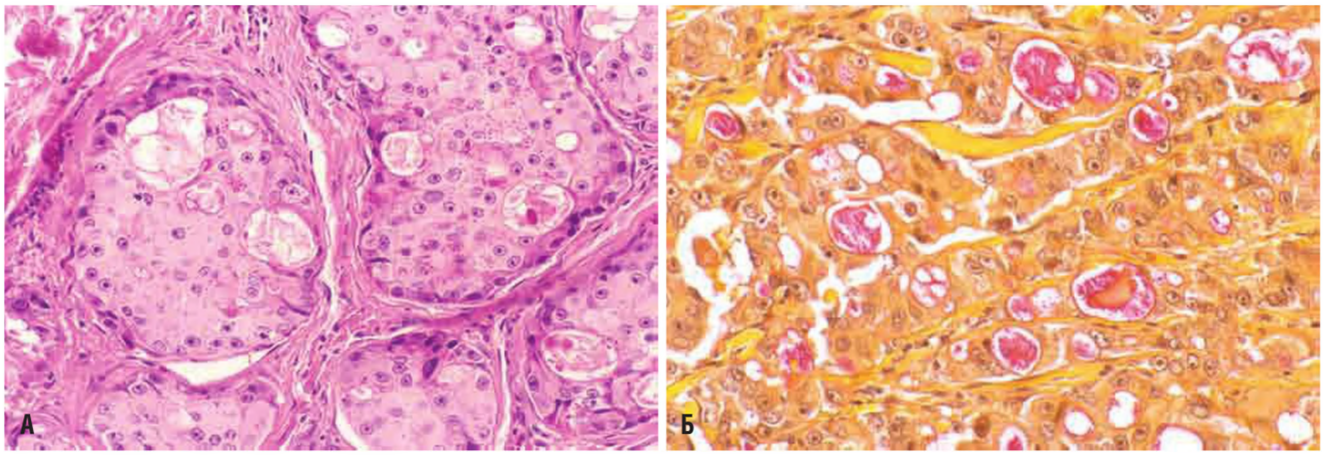


РИС. 16.19 **(А)** Мукоэпидермоидная карцинома, растущая в виде гнезд из плоских клеток, а также прозрачных вакуолизированных клеток, содержащих муцин. **(Б)** Муцикармин окрашивает муцин в красно-розовый цвет [предоставлено Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

ДРУГИЕ ОПУХОЛИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Еще две редкие опухоли заслуживают нашего внимания: железисто-кистозная карцинома и ацинарно-клеточная опухоль.

Железисто-кистозная карцинома — относительно редкое новообразование, которое в ≈ 50% наблюдений развивается в малых слюнных железах (в частности, в области неба). Из больших слюнных желез чаще страдают околоушные и поднижнечелюстные. Железисто-кистозные опухоли могут развиваться в полости носа, придаточных пазухах носа, верхних дыхательных путях и других областях.

Морфология. Макроскопически опухоль представляет собой серо-розовое образование небольших размеров, с плохо выраженной капсулой и прорастающее в окружающие ткани. При гистологическом исследовании обнаруживают мелкие клетки с темными компактными ядрами и скудной цитоплазмой. Клетки образуют трубчатые, солидные или решетчатые структуры (рис. 16.20А); последние напоминают цилиндромы, развивающиеся в придатках кожи. Пространства между опухолевыми клетками часто заполнены гиалиноподобным веществом, возможно из компонентов базальных мембран. Тубулярная и солидная организации опухолевых клеток наблюдаются значительно реже.

Несмотря на медленный рост, железисто-кистозная карцинома — это злокачественная опухоль с непредсказуемым развитием и склонностью к инвазии в периневральные пространства (*см.* рис. 16.20Б). Кроме того, она постоянно рецидивирует и более чем в 50% наблюдений дает многочисленные отдаленные метастазы в кости, печень и головной мозг, иногда даже спустя десятилетия после удаления первичной опухоли. Уровень 5-летней выживаемости при этой форме рака достигает 60–70%, но 10-летняя выживаемость не превышает 30%, а 15-летняя — 15%. Опухоли, развивающиеся в малых слюнных железах, имеют, как правило, худший прогноз, чем те, которые возникли в околоушной железе.

Ацинарно-клеточная опухоль состоит из клеток, напоминающих по своему строению обычные серозные ацинарные клетки слюнных желез. Такие опухоли встречаются относительно редко и составляют 2–3% всех новообразований слюнных желез. Большинство

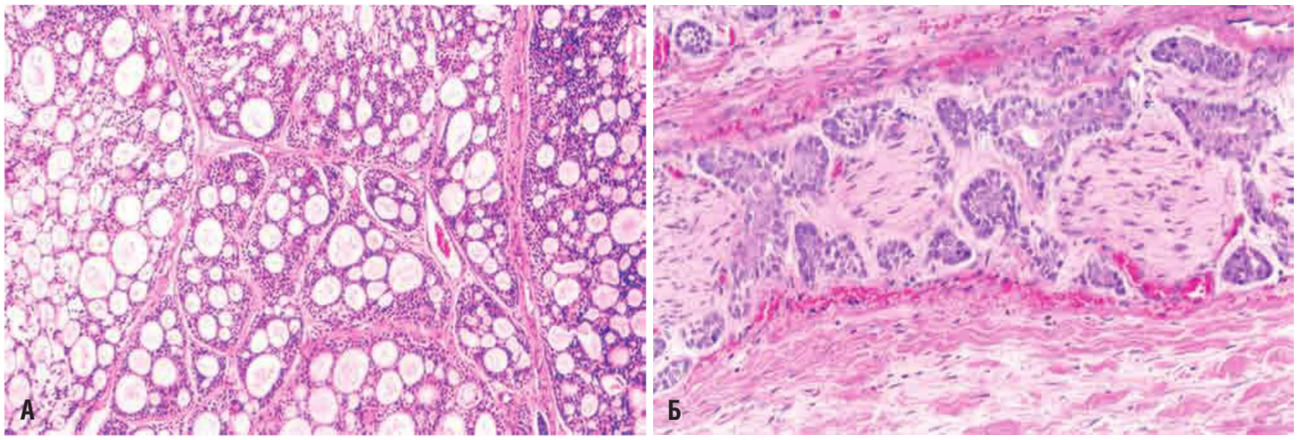


РИС. 16.20 Железисто-кистозная карцинома слюнной железы. **(А)** При малом увеличении видны решетчатые структуры, сформированные опухолевыми клетками и содержащие секрет. **(Б)** Инвазия опухолевых клеток в периневральные пространства.

ацинарно-клеточных опухолей развивается в околоушных железах, остальные — в поднижнечелюстных. Крайне редко поражаются малые слюнные железы, в которых в норме есть лишь единичные серозные клетки. Как и опухоли Уортина, ацинарно-клеточные опухоли бывают двухсторонними и мультицентричными. В основном это небольшие, отдельно расположенные новообразования, которые могут иметь капсулу. При гистологическом исследовании опухоли характеризуются вариабельными структурой и составом клеток. Наиболее типичны клетки со светлой цитоплазмой, иногда они плотные, а в некоторых случаях — вакуолизированные. Клетки уложены пластами или формируют микрокистозные, железистые, фолликулярные или сосочковые структуры. Типично наличие небольшой анаплазии и единичных клеток с митозом.

Клиническое течение этих опухолей частично зависит от степени их полиморфизма. В целом они редко рецидивируют после удаления, однако в 10–15% наблюдений отмечаются метастазы в лимфатические узлы. 5-летняя выживаемость достигает 90%, а 20-летняя — 60%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. J Periodontol 72:1790, 2001.
2. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Epidemiology of periodontal disease. J Periodontol 76:1406, 2005.
3. Kinane D: Periodontal disease and health: Consensus report of the sixth European workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 35:333, 2008.
4. Persson GR, Persson RE: Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. J Clin Periodontol 35:362, 2008.
5. Cawson RA et al. (eds): Lucas's Pathology of Tumors of the Oral Tissues. London, Churchill Livingstone, 1998.
6. Scully C: The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 134:200, 2003.
7. Hille JJ et al.: Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. Oral Dis 8:161, 2002.
8. Silverman S: Early diagnosis of oral cancer. Cancer 62:1796, 1988.
9. Shugars DC, Patton LL: Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. Nurse Pract 22:109, 1997.
10. Whited JD, Grichnick JM: Does this patient have a mole or a melanoma? JAMA 279:696, 1998.
11. Rampen FH et al.: False-negative fi ndings in skin cancer and melanoma screening. J Am Acad Dermatol 33:59, 1995.
12. Mashberg A, Feldman LJ: Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisted. Am J Surg 156:273, 1988.
13. Neville BW et al. (eds): Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 2008.
14. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008.
15. Parkin DM et al.: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55:74, 2005.
16. Haddad RI, Shin DM: Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1143, 2008.
17. Pai SI, Westia WH: Molecular pathology of head and neck cancer: implication for diagnosis and treatment. Ann Rev Pathol Mech Dis 4:49, 2009.
18. Anderson WF et al.: Secondary chemoprevention of upper aerodigestive tract tumors. Semin Oncol 28:106, 2001.
19. Day GL, Blot WJ: Second primary tumors in patients with oral cancer. Cancer 70:14, 1992.
20. Slaughter DP et al.: "Field cancerization" in oral stratifi ed squamous epithelium. Cancer 6:962, 1953.
21. Braakhuis BJM et al.: A genetic explanation of Slaughter's concept of fi eld cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res 63:1727, 2003.
22. Lippman SM, Hong WK: Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:691, 1989.
23. Chaturvedi AK et al.: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. JCO 26:612, 2008.
24. Jefferies S, Foulkes WD: Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 37:115, 2001.
25. Koch WM et al.: Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. Laryngoscope 109:1544, 1999.
26. Lingen MW et al.: Overexpression of *p53* in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5–9. Head Neck 22:328, 2000.
27. Schantz SP, Yu GP: Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:268, 2002.
28. Mao L et al.: Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. Nat Med 2:682, 1996.
29. Boyle JO et al.: The incidence of *p53* mutations increases with progression of head and neck cancer. Cancer Res 53:4477, 1993.
30. Rosin MP et al.: Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. Clin Cancer Res 6:357, 2000.
31. Michalides R et al.: Overexpression of cyclin D1 correlates with recurrence in a group of forty-seven operable squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 55:975, 1995.
32. Izzo JG et al.: Dysregulated cyclin D1 expression early in head and neck tumorigenesis: in vivo evidence for an association with subsequent gene amplifi cation. Oncogene 17:2313, 1998.
33. El-Mofty S (ed.): Odontogenic tumors. Semin Diagn Pathol 16:269, 1999.
34. Pinto JM, Naclerio RM: Environmental and allergic factors in chronic rhinosinusitis. Clin Allergy Immunol 20:25, 2007.
35. Slavin RG: Nasal polyps and sinusitis. JAMA 278:1845, 1997.
36. Thompson LDR: Malignant neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. In Thompson LDR (ed.): Head and Neck Pathology. London, Churchill Livingtone, 2006, pp 155–213.
37. Perez-Ordonez B, Huvos AG: Nonsquamous lesions of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. In Gnepp DR (ed.): Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 79–139.
38. Meyers LL, Oxford LE: Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers Surg Oncol Clin N Am 13:167, 2004.
39. Klepin HD et al.: Esthesioneuroblastoma. Curr Treat Options Oncol 6:509, 2005.
40. Rabb-Traub N: Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. Semin Cancer Biol 12:431, 2002.
41. Thompson LDR: Malignant neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. In Thompson LDR (ed.): Head and Neck Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006, pp 155–215.
42. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with diffi cult management. Head Neck 29:155, 2007.
43. Kristt D et al.: The spectrum of laryngeal neoplasia: the pathologist's view. Pathol Res Pract 198:709, 2002.
44. Loyo M, Pai SI: The molecular genetics of laryngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am 41:657, 2008.

45. Hobbs CG et al.: Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol. 31:259, 2006.
46. Rovers MM et al.: Otitis media. Lancet 363:465, 2004.
47. Capella C et al.: Histopathology, cytology, and cytochemistry of pheochromocytomas and paragangliomas including chemodectomas. Pathol Res Pract 186:176, 1988.
48. Guggenheimer J, Moore PA: Xerostomia: etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc 134:61, 2003.
49. Ciancio SG: Medications' impact on oral health. J Am Dent Assoc 135:1440, 2004.
50. Scully C: Drug effects on salivary glands: dry mouth. Oral Dis 9:165, 2003.
51. Ellis GL et al.: Surgical Pathology of Salivary Glands. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
52. Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the salivary glands. In Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 17. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
53. Dardick I: Color Atlas/Text of Salivary Gland Pathology. New York, Igaku-Shoin, 1996.
54. Tonon G et al.: t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway. Nat Genet 33:208, 2003.
55. Coxon A et al.: Mect1-Maml2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. Cancer Res 65:7137, 2005.

17

Желудочно-кишечный тракт

■ ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ 866

Атрезия, фистула и дупликатура 866
Диафрагмальная грыжа, омфалоцеле и гастрошизис 867
Эктопия 867
Дивертикул Меккеля 867
Пилоростеноз 868
Болезнь Гиршпрунга 868

■ ПИЩЕВОД 869

Непроходимость пищевода 869
Разрывы пищевода 870
Эзофагит 871
Пищевод Барретта 873
Опухоли пищевода 875

■ ЖЕЛУДОК 878

Острый гастрит 878
Хронический гастрит 880
Гипертрофическая гастропатия 887
Полипы и опухоли желудка 888

■ ТОНКАЯ КИШКА И ТОЛСТАЯ КИШКА 896

Кишечная непроходимость 897
Ишемическая болезнь кишечника 898
Ангиодисплазия 900
Мальабсорбция и диарея 900
Инфекционный энтероколит 905
Синдром раздраженного кишечника 917
Воспалительная болезнь кишечника 917
Дивертикулы толстой кишки 925
Полипы 926
Наследственные синдромы 932
Аденокарцинома 934
Опухоли анального канала 938
Геморрой 938
Острый аппендицит 939
Опухоли червеобразного отростка 940

■ БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ 940

Воспаление брюшины 940
Опухоли брюшины 941

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой полую трубку, протянувшуюся от полости рта до анального отверстия и состоящую из нескольких анатомических сегментов — пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки и ануса. Каждый из этих сегментов выполняет функции, которые совместно обеспечивают переваривание и всасывание поглощенных питательных веществ, а также выделение продуктов обмена.

Различные изменения структуры и функций анатомических сегментов проявляются в виде заболеваний, поражающих тот или иной сегмент ЖКТ. Описание некоторых значимых врожденных аномалий каждого сегмента будет основано на его анатомической позиции. Заболевания, поражающие несколько сегментов ЖКТ, например болезнь Крона, будут обсуждены в разделе, посвященном сегменту, который поражается наиболее часто.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Врожденные аномалии ЖКТ отличаются типом и временем возникновения. Большинство органов во время эмбриогенеза развиваются одновременно, поэтому при обнаружении врожденных аномалий ЖКТ необходимо исключить аномалии других органов и систем. Некоторые их врожденные дефекты часто сочетаются с аномалиями развития органов ЖКТ.

Атрезия, фистула и дупликатура

Атрезия, фистула и *дупликатура* могут быть в любой части ЖКТ. Если они локализуются в пищеводе, то проявляются практически сразу после рождения ребенка регургитацией во время кормления. Такие врожденные аномалии должны быть устранены в самое ближайшее время, поскольку несовместимы с жизнью.

Агенезия (отсутствие) *пищевода* наблюдается крайне редко, тогда как *атрезия* (неполноценное развитие) *пищевода* наблюдается чаще. При атрезии пищевода один из его сегментов замещен тонким тяжом, не имеющим просвета, что приводит к механической непроходимости пищевода (рис. 17.1А). Слепозаканчивающиеся проксимальный и дистальный сегменты пищевода соединены с ротоглоткой и желудком соответственно. Атрезия пищевода чаще возникает на уровне бифуркации трахеи и обычно сочетается с *фистулой*, соединяющей слепозаканчивающийся верхний или нижний сегмент пищевода с бронхом или трахеей (*см.* рис. 17.1Б). Фистулы могут приводить к аспирации, асфиксии, пневмонии и серьезному нарушению баланса жидкости и электролитов (*см.* рис. 17.1Б, В). Атрезия пищевода часто сочетается с врожденными пороками сердца, пороками развития мочеполовой системы и неврологическими заболеваниями.

Атрезия кишечника (наличие в кишечнике сегмента без просвета) встречается реже, чем атрезия пищевода; при этом обычно поражается двенадцатиперстная кишка.

Стеноз представляет собой неполную форму атрезии, при которой просвет пищевода значительно сужен

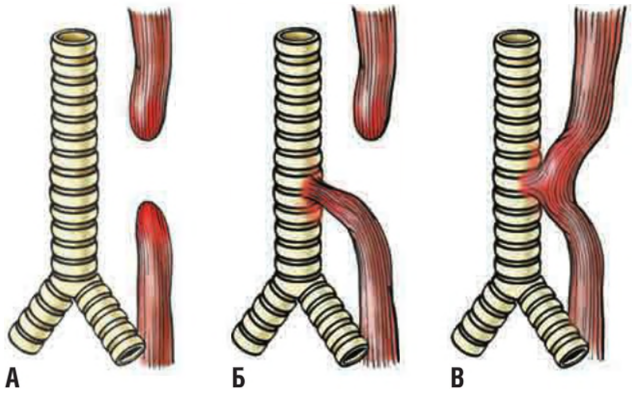


РИС. 17.1 Атрезия пищевода и трахеопищеводная фистула. **(А)** Слепозаканчивающиеся верхний и нижний сегменты пищевода. **(Б)** Слепозаканчивающийся верхний сегмент с фистулой между нижним сегментом и трахеей (самый частый тип). **(В)** Фистула между проходимым пищеводом и трахеей [Morson BC, Dawson IMP, eds: Gastrointestinal Pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, p. 8].

в результате фиброзного утолщения его стенки. Стеноз проявляется частичной или полной непроходимостью кишечника. Стеноз может развиться в любой части ЖКТ, однако чаще он поражает пищевод и тонкую кишку.

Атрезия ануса является самой частой формой врожденной атрезии ЖКТ, возникающей в результате нарушения инволюции клоакальной диафрагмы. Причинами стеноза могут быть формирование рубцов в исходе воспаления, а также хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, облучение, склеродермия или химические ожоги.

Врожденные дупликатуры ЖКТ — это мешотчатые или вытянутые кистозные образования с хорошо выраженными гладкомышечными слоями в стенке. Такие кисты могут быть расположены в пищеводе, тонкой или толстой кишке.

Диафрагмальная грыжа, омфалоцеле и гастрошизис

Диафрагмальная грыжа возникает в ситуации, когда неполноценно сформированная диафрагма приводит к пролабированию органов брюшной полости в грудную полость. В тяжелых случаях вследствие выраженного смещения и сдавления органов грудной полости может развиться гипоплазия легких — состояние, часто несовместимое с жизнью после рождения ребенка.

Омфалоцеле (*грыжа пупочного канатика*) представляет собой тонкостенный грыжевой мешок в области пупочного отверстия, возникающий в результате нарушения формировании мышц брюшной стенки и заполненный органами брюшной полости. Этот порок может быть устранен хирургическим путем, однако почти у 40% новорожденных с омфалоцеле есть и другие врожденные аномалии развития, включая диафрагмальную грыжу и пороки сердца. *Гастрошизис* — порок брюшной стенки, внешне сходный с омфалоцеле, но гастрошизис является результатом нарушения формирования всех слоев брюшной стенки (от брюшины до кожи).

Эктопия

Тканевая эктопия (*эмбриональные остатки*) достаточно типична для органов ЖКТ. Наиболее частой локализацией *эктопической слизистой оболочки желудка* является верхняя треть пищевода. При эндоскопии такой тип эктопии описывают как *островки*. В большинстве наблюдений такой тип эктопии не имеет симптомов, но соляная кислота, продуцируемая эктопической слизистой оболочкой желудка в просвет пищевода, может привести к дисфагии, эзофагиту, развитию пищевода Барретта и, редко, аденокарциномы. *Эктопия ткани поджелудочной железы* наблюдается реже, преимущественно в области пищевода и желудка. Как и островки в пищеводе, такая эктопия чаще бессимптомна, однако иногда может стать причиной очагового воспаления и повреждения слизистой оболочки. При локализации эктопической ткани поджелудочной железы в привратнике желудка воспаление с последующим рубцеванием может привести к непроходимости этого отдела желудка. Поскольку эктопические ткани могут локализоваться в любом слое стенки желудка, их можно ошибочно принять за инвазивный рак. *Желудочная гетеротопия* в виде мелких участков эктопической слизистой оболочки желудка в тонкой или толстой кишке может проявиться скрытым кровотечением в результате изъязвления слизистой оболочки под действием желудочного сока [1].

Дивертикул Меккеля

Врожденный (*истинный*) *дивертикул* представляет собой слепое выпячивание участка пищеварительного тракта, выстланное слизистой оболочкой, соединенное с просветом полого органа и содержащее все три слоя стенки кишки. Самым частым типом врожденного дивертикула является *дивертикул Меккеля*, который локализуется в подвздошной кишке.

Дивертикул Меккеля формируется в результате неполноценной инволюции желточного протока, который в эмбриогенезе соединяет просвет развивающейся кишечной трубки с желточным мешком. Этот одиночный дивертикул выглядит как небольшое выпячивание в области свободного края кишки (рис. 17.2).

Дивертикул Меккеля наблюдается у ≈ **2%** популяции, в **2** раза чаще у мужчин. Дивертикул Меккеля манифестирует обычно к **2** годам жизни (но только ≈ 4% дивертикулов Меккеля проявляются клинически). Дивертикул Меккеля расположен обычно на расстоянии ≈ 85 см (**2** фута) от илеоцекального клапана, имеет длину ≈ 5 см (≈ **2** дюйма), диаметр ≈ **2** см и **2** типа эктопической ткани (*см.* далее). Эти факты объединены в мнемоническое *«правило двоек»*, которое помогает запомнить основные клинические и морфологические характеристики дивертикула Меккеля.

Стенка дивертикула Меккеля состоит из слизистой оболочки, подслизистого слоя и мышечной оболочки. Слизистая оболочка, выстилающая дивертикул Меккеля, может напоминать слизистую оболочку нормальной тонкой кишки, однако часто в стенке дивертикула Меккеля обнаруживают эктопическую ткань поджелудочной железы или слизистой оболочки желудка. Последняя может стать причиной пептического изъязвления прилегающей слизистой оболочки тонкой кишки с развитием скрытого кровотечения либо болевого синдрома, напоминающего острый аппендицит или кишечную непроходимость.

Иногда врожденные дивертикулы ЖКТ формируются в других отделах тонкой кишки и в восходящей ободочной кишке.

Практически все другие дивертикулы ЖКТ являются *приобретенными*, при этом мышечная оболочка в них отсутствует или сильно истончена. Приобретенные дивертикулы могут быть в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, но наиболее частой их локализацией является сигмовидная кишка (*см.* далее).

РИС. 17.2 Дивертикул Меккеля. Слепое выпячивание стенки расположено на свободной (противобрыжеечной) стороне тонкой кишки.

Пилоростеноз

Врожденный гипертрофический пилоростеноз (стеноз пилорического отдела желудка) в 3–4 раза чаще наблюдается у младенцев мужского пола. Ежегодно диагностируют 300–900 случаев врожденного гипертрофического пилоростеноза. Монозиготные близнецы имеют высокий уровень конкордантности по данному заболеванию, что позволяет предположить наличие генетического дефекта, лежащего в основе данной патологии. Результаты исследований семей с этой патологией указывают на сложный полигенный характер наследования. С этим заболеванием ассоциируются синдром Тернера и трисомия по 18-й хромосоме. Врожденный гипертрофический пилоростеноз обычно проявляется на 2–3-й неделе жизни регургитацией желудочного содержимого и постоянной профузной рвотой без желчи. Аускультативно выявляется усиленная перистальтика, а пальпаторно — уплотнение овоидной формы в животе. В основе заболевания лежит гиперплазия мышечной оболочки пилорического отдела желудка, что приводит к его стенозу. Отек и воспаление слизистой и подслизистой оболочек могут усиливать степень стеноза вплоть до обструкции. В качестве лечения проводят хирургическое рассечение мышечной оболочки (*миотомию*).

Приобретенный пилоростеноз может наблюдаться у взрослых как осложнение антрального гастрита или пептической язвы. Карцинома дистального отдела желудка и поджелудочной железы также может привести к пилоростенозу вследствие фиброза или прорастания опухоли.

Болезнь Гиршпрунга

Болезнь Гиршпрунга (также известная как *врожденный аганглиоз толстой кишки* или *врожденный мегаколон*) имеет ≈ 1 из 5000 живорожденных детей. Болезнь Гиршпрунга может быть изолированной или сочетаться с другими врожденными аномалиями (в 10% случаев отмечается у детей с синдромом Дауна) и серьезными неврологическими нарушениями (5% случаев).

Патогенез. Нервное сплетение кишечной стенки развивается из клеток нервного гребешка, которые мигрируют в нее во время эмбриогенеза. Болезнь Гиршпрунга возникает в результате преждевременной остановки миграции клеток нервного гребешка из слепой кишки в прямую кишку или в связи с преждевременной гибелью ганглиозных клеток. В результате в пораженном сегменте толстой кишки отсутствуют как подслизистое нервное сплетение Мейсснера, так и мышечно-кишечное нервное сплетение Ауэрбаха. Соответственно, отсутствуют скоординированные перистальтические сокращения и развивается функциональная непроходимость кишечника, что приводит к расширению участка кишки, расположенного проксимальнее пораженного сегмента.

Механизм, лежащий в основе нарушения миграции клеток нервного гребешка при болезни Гиршпрунга, неизвестен, однако определенные генетические нарушения выявлены почти во всех ее наблюдениях (в 4% случаев также поражаются сибсы) [2]. В основе генетических нарушений при болезни Гиршпрунга лежат не законы Менделя, а другие механизмы наследственности.

Так, в большинстве семейных случаев и в ≈ 15% случаев спорадической болезни Гиршпрунга наблюдается гетерозиготная мутация гена *RET*, приводящая к утрате функции рецептора тирозинкиназы [3]. Также определяются мутации по меньшей мере 7 генов, кодирующих белки, участвующие в развитии нервной системы кишечника, включая лигандный глиальный нейротрофический фактор белка RET, эндотелин и рецептор эндотелина. Однако эти нарушения имеют лишь 30% пациентов, что указывает на другие дефекты, которые еще не раскрыты.

В связи с неполной пенетрантностью описанных генов важную роль в развитии заболевания могут играть модифицированные гены и некоторые факторы окружающей среды. Кроме того, очевидно влияние пола, поскольку заболевание чаще развивается у мужчин, но у женщин процесс имеет более распространенный характер.

Морфология. Для диагностики болезни Гиршпрунга необходимо подтвердить отсутствие ганглиозных клеток в пораженном сегменте кишки. Поскольку при данном заболевании нарушена миграция клеток нервного гребешка одновременно и в сплетение Мейсснера, и в сплетение Ауэрбаха, возможна дооперационная диагностика путем исследования аспирационного биоптата кишечной стенки. Ганглиозные клетки обладают типичными признаками при окрашивании гематоксилином и эозином и также могут быть выявлены при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к ацетилхолинэстеразе.

Прямая кишка поражена во всех наблюдениях, при этом протяженность вовлеченных сегментов широко варьирует. В большинстве случаев поражение ограничивается прямой кишкой и сигмовидной кишкой, однако в тяжелых случаях в процесс может вовлекаться вся толстая кишка. Аганглиозный участок макроскопически выглядит неизмененным и нерасширенным, а нормально иннервируемый проксимальный участок толстой кишки подвергается прогрессирующему расширению (рис. 17.3), диаметр может достигать 20 см.

Расширение приводит к растяжению и истончению кишечной стенки, а в дальнейшем может привести к ее разрыву, который чаще локализуется вблизи слепой кишки. В слизистой оболочке могут присутствовать признаки воспаления и мелкие язвы. Такие изменения, возникающие проксимальнее пораженного сегмента, затрудняют макроскопическое определение протяженности аганглиозного участка, поэтому во время операции для подтверждения наличия ганглиозных клеток проводят срочное гистологическое исследование замороженных срезов кишечной стенки.

Клинические признаки. Болезнь обычно манифестирует в перинатальном периоде, чаще в форме нарушения отхождения мекония. Вслед за этим развивается кишечная непроходимость, однако в случаях, когда в патологический процесс вовлечено лишь несколько

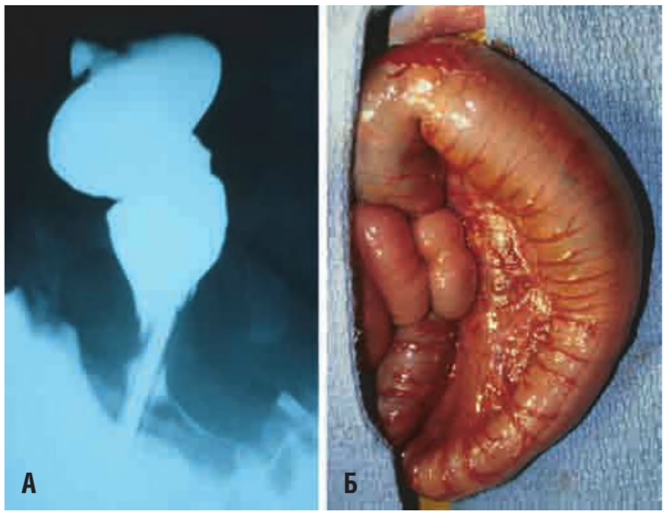


РИС. 17.3 Болезнь Гиршпрунга. **(А)** Видны суженная прямая кишка (*внизу*) и расширенная сигмовидная кишка (дооперационное исследование с барием). **(Б)** Суженная прямая кишка и расширенная сигмовидная кишка (то же наблюдение, интраоперационная фотография) [предоставлено Dr. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, IL].

сантиметров прямой кишки, возможно редкое отхождение стула.

Главную угрозу для жизни представляют энтероколит, нарушения водно-электролитного обмена, перфорация кишки с последующим перитонитом.

Основным методом лечения является резекция аганглиозного сегмента кишки с наложением анастомоза между здоровыми стенками толстой кишки и прямой кишки. Однако даже после успешной операции должно пройти достаточно много времени (несколько лет), пока восстановится нормальная функция кишечника и нормализуется дефекация.

Приобретенный мегаколон может развиться в любом возрасте в результате болезни Чагаса (*см.* далее) — кишечной непроходимости, вызванной опухолью или воспалительной стриктурой кишки.

Токсический мегаколон является осложнением неспецифического язвенного колита и висцеральной миопатии или ассоциируется с функциональным психосоматическим заболеванием. При этом только болезнь Чагаса сопровождается утратой нервных ганглиев кишечной стенки.

ПИЩЕВОД

Пищевод развивается из краниальной части передней кишки и формируется на 3-й неделе внутриутробной жизни. Пищевод представляет собой полую, хорошо растяжимую мышечную трубку, расположенную между ротоглоткой и желудком. Спектр приобретенных заболеваний пищевода очень широк и варьирует от изжоги, являющейся симптомом рефлюкс-эзофагита, до разнообразных злокачественных опухолей с высокой летальностью. При этом некоторые болезни пищевода практически не беспокоят человека, тогда как другие могут вызвать стойкую потерю трудоспособности.

Непроходимость пищевода

Поступление пищи и жидкости из пищевода в желудок начинается с акта глотания, который должен сопровождаться волной скоординированных перистальтических сокращений. Нарушение моторики пищевода препятствует нормальному пассажу пищи. Описано несколько форм такого нарушения. У некоторых пациентов происходят высокоамплитудные сокращения пищевода, при которых наружный продольный слой гладкомышечных волокон сокращается раньше внутреннего циркулярного слоя. Такое нарушение координации приводит к развитию синдрома, названного *пищеводом Щелкунчика*, являющегося причиной периодической кратковременной функциональной непроходимости пищевода [4].

Другим нарушением моторной функции пищевода является *диффузный спазм*, который также может привести к функциональной непроходимости пищевода.

Диффузный спазм пищевода может стать причиной образования *мелких дивертикулов* в результате длительного напряжения стенки органа. Небольшие выпячивания слизистой оболочки (так называемые *псевдодивертикулы*, т.к. в их стенке отсутствует мышечный слой) наблюдаются редко, что обусловлено относительной ригидностью и непрерывностью мышечного слоя пищевода.

Дивертикул Ценкера (*глоточно-пищеводный дивертикул*) локализуется непосредственно над верхним пищеводным сфинктером, *тракционный дивертикул* формируется в средней трети пищевода, а *наддиафрагмальный дивертикул* — непосредственно над нижним пищеводным сфинктером. Дивертикул Ценкера может достигать нескольких сантиметров в диаметре и содержать большое количество пищи, что приводит к ее регургитации. При пальпации ощущается опухолеподобное образование.

Пассаж пищи также может быть нарушен при *стенозе пищевода*. Обычно к стенозу приводит фиброзное утолщение подслизистого слоя, что сопровождается атрофией мышечного слоя и вторичным повреждением эпителия. Стеноз обычно возникает в исходе воспаления и рубцевания, причиной которых могут быть хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, ионизирующее излучение или повреждение едкими хи-

мическими веществами. Дисфагия, сопровождающая стеноз, обычно имеет прогрессирующий характер, при этом сначала нарушается возможность проглатывать твердую пищу, а позднее присоединяется нарушение глотания жидкости. В связи с тем что непроходимость пищевода развивается медленно, пациенты могут подсознательно модифицировать свою диету, предпочитая мягкую пищу и жидкости, и не подозревать о наличии у них заболевания до тех пор, пока не разовьется практически полная непроходимость пищевода.

Перегородка слизистой оболочки пищевода — это выпячивание слизистой оболочки, которое может стать причиной непроходимости пищевода. Патогенез этого редкого нарушения неизвестен. Такие перегородки чаще наблюдаются у женщин старше 40 лет и часто сочетаются с гастроэзофагеальным рефлюксом, болезнью «трансплантат против хозяина» и различными формами пузырчатки.

Перегородки пищевода чаще расположены в его верхней части и обычно имеют вид эксцентрических образований, охватывающих половину окружности пищевода и выступающих менее чем на 5 мм над поверхностью слизистой оболочки. Толщина перегородок варьирует от 2 до 4 мм. Микроскопически перегородки представлены волокнистой соединительной тканью с множеством сосудов и покрыты эпителием. Основным симптомом перегородок пищевода является дисфагия, сопровождаемая чувством плохо пережеванной пищи.

Перегородки слизистой оболочки пищевода в его верхней части, сопровождающиеся развитием железодефицитной анемии, глоссита и хейлоза, являются частью *синдрома Пламмера–Винсона* (или *синдрома Патерсона–Келли*), называемого также *сидеропеническим синдромом* или *сидеропенической дисфагией*.

Пищеводные кольца, или *кольца Шацкого*, — это похожие на перегородки образования, располагающиеся по всей окружности просвета пищевода и имеющие бóльшую толщину. Пищеводные кольца состоят из слизистой оболочки, подслизистого слоя, а в некоторых случаях включают и гипертрофированный мышечный слой.

Если пищеводные кольца локализуются в дистальном отделе пищевода, выше пищеводно-желудочного соединения, их называют *А-кольцами* (они покрыты многослойным плоским эпителием слизистой оболочки). Если пищеводные кольца расположены в нижнем отделе пищевода, в области перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический, их называют *В-кольцами*, а их нижняя поверхность может быть покрыта слизистой оболочкой кардиального отдела желудка.

Важной причиной непроходимости пищевода является повышенный тонус *нижнего пищеводного сфинктера*, возникающий в результате нарушения расслабления гладкомышечных волокон. Во время глотания нижний пищеводный сфинктер расслабляется в результате высвобождения оксида азота и вазоактивного интестинального полипептида из ингибирующих нейронов, а также блокады холинергического сигнального пути.

Ахалазия — это сочетание неполного расслабления нижнего пищеводного сфинктера с повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера и отсутствием перистальтики пищевода.

Причиной *первичной*, или *идиопатической*, *ахалазии* является недостаточность ингибирующих нейронов в дистальном отделе пищевода [5]. При первичной ахалазии также могут отмечаться дегенеративные изменения в элементах системы иннервации пищевода, расположенных как в его стенке, так и во внепищеводном участке блуждающего нерва или его двигательном дорсальном ядре.

Вторичная ахалазия может возникнуть на фоне болезни Чагаса, при которой *T. cruzi* разрушает межмышечное нервное сплетение, что приводит к отсутствию перистальтики и расширению пищевода. Также при болезни Чагаса могут поражаться межмышечные нервные сплетения двенадцатиперстной кишки, толстой кишки и мочеточников. Нарушения, подобные ахалазии, могут возникнуть при диабетической вегетативной нейропатии, инфильтрации стенки пищевода злокачественной опухолью, амилоидозе или саркоидозе, а также при поражениях дорсальных моторных ядер, в частности после хирургической аблации или при полиомиелите. Лечение первичной и вторичной ахалазии включает проведение лапароскопической миотомии и баллонной дилатации. Также могут быть эффективны инъекции ботулинического нейротоксина (препарат Ботокс), который угнетает холинергические нейроны нижнего пищеводного сфинктера.

Разрывы пищевода

Разрывы пищевода (*синдром Маллори–Вейсса*) ориентированы продольно, а длина их варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Эти разрывы обычно пересекают пищеводно-желудочное соединение, однако также могут располагаться в слизистой оболочке проксимального отдела желудка.

К продольным разрывам пищевода вблизи пищеводно-желудочного соединения очень часто приводят сильные позывы на рвоту или рвота при острой алкогольной интоксикации. В норме при рвоте антиперистальтической волне сокращений предшествует рефлекторное расслабление мышц пищеводно-желудочного соединения, но при длительной рвоте нарушается процесс расслабления мышц, что приводит к скоплению в области входа в желудок желудочного содержимого, растяжению им стенки пищевода с последующим разрывом.

До 10% кровотечений из верхних отделов ЖКТ, часто проявляющихся кровавой рвотой (*гематомезисом*) (табл. 17.1), происходят при поверхностных разрывах пищевода. Такие разрывы обычно имеют тенденцию к быстрому и полному заживлению, и хирургическое вмешательство не нужно. Напротив, при редком *синдроме Бурхаве*, характеризующемся полным разрывом дистального отдела пищевода и медиастинитом, состояние является жизнеугрожающим, при котором необходима неотложная операция.

ТАБЛИЦА 17.1 Причины кровавой рвоты, ассоциированные с поражением пищевода

Разрыв (синдром Маллори–Вейсса)
Перфорация (злокачественная опухоль, синдром Бурхаве)
Варикозное расширение вен (цирроз)
Пищеводно-аортальная фистула (обычно при злокачественной опухоли)
Химический эзофагит
Инфекционный эзофагит (*Candida* spp., герпес-вирус)
Доброкачественные стриктуры
Васкулит (аутоиммунный, цитомегаловирусный)
Рефлюкс-эзофагит (эрозивный)
Эозинофильный эзофагит
Язвы
Пищевод Барретта
Аденокарцинома
Плоскоклеточная карцинома
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Эзофагит

ХИМИЧЕСКИЙ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭЗОФАГИТ

Слизистая оболочка пищевода, покрытая многослойным плоским эпителием, может повреждаться различными химическими веществами, включая алкоголь, едкие кислоты, щелочи, табачный дым, лекарственные препараты (если они задерживаются и растворяются в пищеводе до их попадания в желудок, *лекарственно-индуцированный эзофагит*), а также чрезмерно горячей пищей. Обычно для эзофагита, возникающего вследствие химического повреждения, характерна самокупирующаяся боль, главным образом *дисфагия*. В тяжелых случаях возможны кровотечение, формирование стриктур и перфорация пищевода. Ятрогенные повреждения пищевода могут быть вызваны цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией или болезнью «трансплантат против хозяина».

Инфекции пищевода могут развиться у всех людей, но чаще у ослабленных лиц или лиц с иммуносупрессией в результате заболевания или терапии. Обычно наблюдается поражение пищевода, вызванное вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом или грибами. Среди грибковых инфекций чаще встречается *кандидоз*, но также могут развиваться *мукормикоз* и *аспергиллез*. Пищевод может поражаться при таких заболеваниях кожи, как *буллезный пемфигоид*, *врожденный буллезный эпидермолиз*, и очень редко — при *болезни Крона*.

Морфология. Морфологические изменения при *химическом* и *инфекционном эзофагите* варьируют в зависимости от причины. В большинстве случаев определяется выраженная нейтрофильная инфильтрация стенки пищевода (слизистой оболочки и глубжележащих слоев), но она может отсутствовать при повреждении некоторыми химическими веществами (щелочами, кислотами и детергентами), т.к. их воздействие обычно приводит к тотальному некрозу стенки пищевода. *Лекарственно-индуцированный эзофагит* часто возникает в месте сужения, которое нарушает прохождение пищевого комка по пищеводу. Язвы пищевода сопровождаются некрозом слизистой оболочки, формированием грануляций и последующим фиброзом.

Облучение пищевода вызывает повреждения, сходные с таковыми в других тканях, включая пролиферацию слизистой оболочки и стеноз кровеносных сосудов мышечной стенки и подслизистого слоя. Как уже обсуждалось в главе 9, повреждение слизистой оболочки частично является вторичным и опосредовано сосудистыми нарушениями, вызванными облучением.

Такие инфекционные агенты, как грибы и бактерии, могут вызвать язву или осложнить течение уже существующей язвы. Часто на дне язвенных дефектов обнаруживаются непатогенные бактерии полости рта, а патогенные микроорганизмы, на долю которых приходится до 10% всех инфекционных эзофагитов, могут проникать в собственную пластинку слизистой оболочки и вызывать некроз эпителия. Кандидоз в развернутой клинической форме характеризуется наличием спаянных со стенкой пищевода серовато-белых псевдомембран, состоящих из переплетений гифов грибов и тканевого детрита, покрывающих слизистую оболочку пищевода.

При *вирусном эзофагите* большую помощь в определении вида возбудителя оказывает эндоскопическая картина. Инфицирование вирусом герпеса обычно проявляется образованием так называемых «штампованных» язв (рис. 17.4А). В биоптатах из краев язвы обнаруживают дегенеративно измененные эпителиальные клетки с внутриядерными вирусными включениями (*см.* рис. 17.4Б). Напротив, цитомегаловирусный эзофагит характеризуется наличием внутриядерных и цитоплазматических включений в эндотелиальных клетках капилляров и стромальных клетках и неглубо-

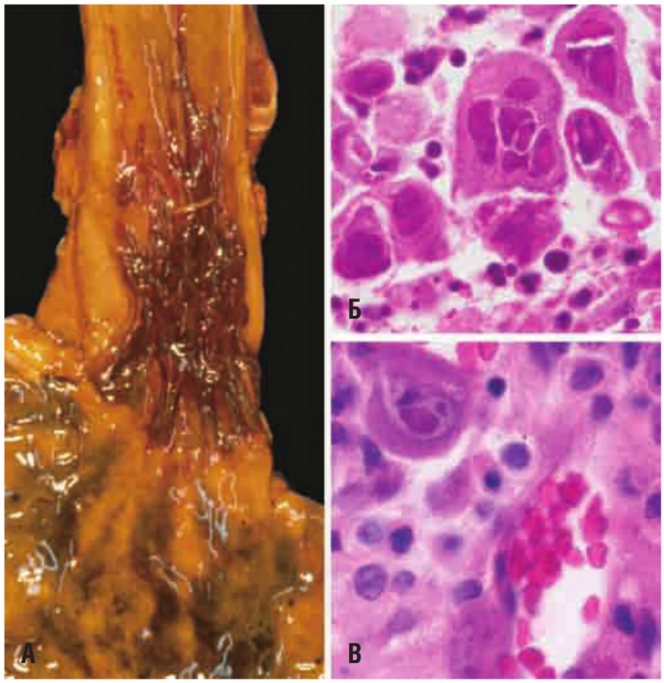


РИС. 17.4 Вирусный эзофагит. **(А)** Множественные герпетические язвы в дистальном отделе пищевода (аутопсийный препарат). **(Б)** Многоядерные клетки плоского эпителия с внутриядерными включениями частиц вируса герпеса. **(В)** Эндотелиальные клетки, пораженные цитомегаловирусом, с внутриядерными и цитоплазматическими включениями.

кими язвенными дефектами слизистой пищевода (*см.* рис. 17.4В). Дополнительным высокочувствительным и специфическим методом диагностики является иммуногистохимическое исследование с использованием вирус-специфических антител.

Гистологические признаки болезни «трансплантат против хозяина» в пищеводе сходны с таковыми в коже: апоптоз эпителиальных клеток базального слоя, атрофия слизистой оболочки и подслизистый фиброз без выраженной острой воспалительной инфильтрации. Микроскопические изменения в пищеводе при буллезном пемфигоиде, врожденном буллезном эпидермолизе и болезни Крона также сходны с изменениями кожи при данных заболеваниях (*см.* главу 25).

РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ

Многослойный плоский эпителий пищевода обладает резистентностью к абразивному действию пищи, но чувствителен к кислоте. Подслизистые железы, которых особенно много в проксимальном и дистальном отделах пищевода, защищают слизистую оболочку, секретируя муцин и бикарбонаты. Однако наиболее важную роль играет постоянный тонус нижнего пищеводного сфинктера, что предотвращает рефлюкс кислого желудочного содержимого, находящегося под постоянным положительным давлением, в пищевод. В США рефлюкс желудочного содержимого в нижний отдел пищевода является самой частой причиной развития эзофагита и самым частым заболеванием ЖКТ [6]. Клиническое состояние при рефлюкс-эзофагите принято обозначать термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ).

Патогенез. Рефлюкс желудочного сока играет важнейшую роль в повреждении слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ. В тяжелых случаях повреждение усугубляет рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки. Развитию ГЭРБ способствуют состояния, при которых снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера или увеличивается внутрибрюшное давление: злоупотребление алкоголем, курение, ожирение, употребление препаратов, подавляющих активность центральной нервной системы, беременность, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (*см.* далее), замедленное опорожнение желудка и увеличение его объема. Однако во многих случаях причину заболевания определить не удается.

Морфология. Часто единственным проявлением заболевания является *гиперемия слизистой оболочки пищевода* (при эндоскопическом исследовании она выглядит покрасневшей). При легкой форме ГЭРБ морфологические изменения часто отсутствуют. При более тяжелом течении заболевания сначала в слизистой оболочке появляются внутриэпителиальные *эозинофилы*, а затем *нейтрофилы* (рис. 17.5А). Также возможны *гиперплазия базального слоя* (толщина его составляет более 20% толщины эпителиального слоя) и удлинение фиброваскулярных сосочков собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, достигающих верхней трети эпителиального слоя.

Клинические признаки. Чаще всего ГЭРБ наблюдается у взрослых старше 40 лет, но может развиваться у младенцев и детей более старшего возраста. Основные клинические симптомы — дисфагия, изжога и, реже, выраженная регургитация кислого желудочного содержимого. Иногда хроническая ГЭРБ может проявляться приступами сильной боли в груди, что ошибочно может быть принято за боль при ишемической болезни сердца. В качестве симптоматического лечения для снижения кислотности желудочного сока обычно назначают ингибиторы протонной помпы или антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов. Тяжесть симптомов слабо коррелирует со степенью гистологических изменений, однако они имеют тенденцию к усугублению по мере увеличения длительности заболевания. Осложнения рефлюкс-эзофагита — образование язв пищевода, кровавая рвота, мелена, развитие стриктур и пищевода Барретта.

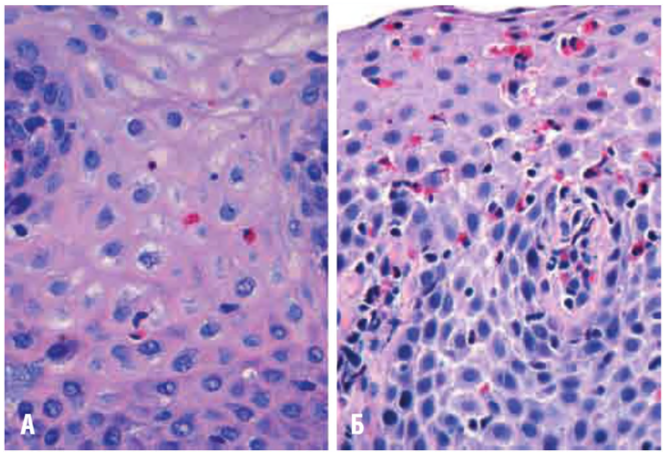


РИС. 17.5 Эзофагит. **(А)** Рефлюкс-эзофагит: немногочисленные внутриэпителиальные эозинофилы, слабовыраженная гиперплазия базального слоя и созревание многослойного плоского эпителия. **(Б)** Эозинофильный эзофагит: многочисленные внутриэпителиальные эозинофилы и нарушение созревания многослойного плоского эпителия.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы характеризуется расхождением ножек диафрагмы и протрузией желудка в грудную полость через образовавшуюся щель. *Врожденные* грыжи пищеводного отверстия диафрагмы наблюдаются у младенцев и детей более старшего возраста, однако большинство грыж являются *приобретенными* и развиваются у взрослых. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы проявляется клинически менее чем у 10% взрослых. Практически во всех этих случаях она сочетается с другими причинами недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Симптомы сходны с таковыми при ГЭРБ и включают изжогу и регургитацию желудочного содержимого.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

Заболеваемость эозинофильным эзофагитом ежегодно увеличивается [7]. Симптомами заболевания у взрослых являются задержка пищи и дисфагия, а у детей также отмечаются пищевая непереносимость и ГЭРБ-подобные симптомы. Кардинальный гистологический признак — большое количество внутриэпителиальных эозинофилов, особенно в поверхностных слоях эпите-

лия (*см.* рис. 17.5Б). Этот признак помогает отличать эозинофильный эзофагит от ГЭРБ, болезни Крона и других видов эзофагита. Для постановки диагноза необходимы и клинические данные, особенно указание на неэффективность лечения высокими дозами ингибиторов протонной помпы и отсутствие регургитации кислого содержимого желудка. Большинство пациентов с эозинофильным эзофагитом страдают той или иной формой аллергии (атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, астмой) или имеют повышенное количество эозинофилов в периферической крови (*эозинофилию*). Лечение заключается в соблюдении гипоаллергенной диеты с целью предотвращения воздействия таких пищевых аллергенов, как коровье молоко и соевые продукты, а также в назначении местных и системных кортикостероидов.

Пищевод Барретта

Пищевод Барретта является осложнением хронической ГЭРБ и характеризуется *кишечной метаплазией*[1] *плоского эпителия слизистой оболочки пищевода*. Количество случаев пищевода Барретта постоянно увеличивается. Установлено, что заболевание развивается у ≈ 10% пациентов с симптомами ГЭРБ. Чаще пищевод Барретта наблюдается у мужчин в возрасте 40–60 лет с белым цветом кожи. Пристальное внимание к проблеме пищевода Барретта обусловлено тем, что при нем возрастает риск развития аденокарциномы пищевода. Молекулярные исследования при пищеводе Барретта выявили большее сходство его эпителия с атипическим эпителием аденокарциномы, чем с нормальным эпителием пищевода, поэтому пищевод Барретта считают предраковым состоянием.

Кроме того, у 0,2–2,0% лиц с пищеводом Барретта ежегодно выявляют *дисплазию эпителия пищевода*, являющуюся преинвазивным поражением. Появление дисплазии прямо коррелирует с длительностью симптомов и увеличением возраста пациента. Несмотря на то что подавляющее большинство аденокарцином пищевода ассоциируются с пищеводом Барретта, у большинства лиц с пищеводом Барретта опухоль пищевода не развивается.

Морфология. Пищевод Барретта можно заподозрить при эндоскопии, обнаружив один либо несколько участков красноватой бархатистой слизистой оболочки выше пищеводно-желудочного соединения. Такая метаплазированная слизистая оболочка замещает гладкую и бледную слизистую оболочку пищевода, представленную многослойным плоским эпителием, а дистальнее переходит в светло-коричневую слизистую оболочку желудка, представленную цилиндрическим эпителием (рис. 17.6А, Б). Эндоскопия высокого разрешения (в режиме NBI) имеет повышенную чувствительность в диагностике пищевода Барретта. Это позволило создать эндоскопическую классификацию пищевода Барретта (Пражские критерии), в которой выделили *длинный сегмент* пищевода Барретта (длина метаплазированной слизистой оболочки составляет 3 см и больше) и *короткий сегмент* пищевода Барретта (длина варьирует от 1 до 3 см). Однако неясно, уменьшается ли риск развития дисплазии при коротком сегменте пищевода Барретта по сравнению с длинным сегментом.

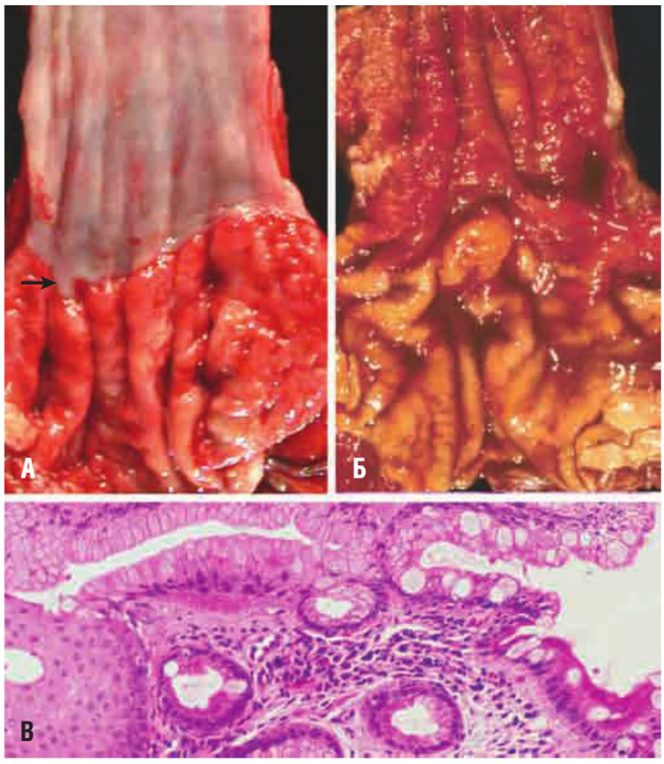


РИС. 17.6 (А) Нормальное пищеводно-желудочное соединение (*стрелка*). **(Б)** Пищевод Барретта. Определяются небольшие бледные участки многослойного плоского эпителия среди метаплазированной слизистой оболочки. **(В)** Гистологическая картина пищеводно-желудочного соединения при пищеводе Барретта. Обратите внимание на переход между многослойным плоским эпителием пищевода (*слева*) и метаплазированной слизистой оболочкой с большим количеством бокаловидных клеток (*справа*).

Для постановки диагноза «пищевод Барретта» необходимо выявить с помощью эндоскопического исследования участки метаплазированной слизистой оболочки, расположенные выше пищеводно-желудочного соединения, а при гистологическом исследовании биоптата из участка метаплазии — наличие кишечной метаплазии. О кишечной метаплазии свидетельствует наличие бокаловидных клеток, которые имеют хорошо различимые слизьсодержащие вакуоли, окрашивающиеся гематоксилином и эозином в бледно-голубой цвет и придающие клетке вид бокала (*см.* рис. 17.6В). Необходимость выявления кишечной метаплазии объясняется тем фактом, что этот признак коррелирует с риском развития рака. Обнаружения цилиндрических клеток с фенотипом покровно-ямочного эпителия желудка, не имеющих четко различимых слизьсодержащих вакуолей, для постановки диагноза «пищевод Барретта» недостаточно. Наличие результатов эндоскопии при направлении на патогистологическое исследование помогает избежать гипердиагностики пищевода Барретта, когда в биоптате определяются бокаловидные клетки из кардиального отдела желудка (так называемая *кишечная метаплазия кардии*).

[1] Кишечная метаплазия — это состояние, при котором эпителий (в данном случае пищевода) заменяется кишечным эпителием. — *Прим. научн. ред. перев.*

При пищеводе Барретта выделяют дисплазию *низкой* и *высокой* степени. В обоих случаях присутствуют повышенная пролиферативная активность эпителия, часто с атипическими митозами, гиперхромия и стратификация ядер, неравномерное распределение хроматина, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения и нарушение созревания эпителиальных клеток по мере их продвижения к поверхности слизистой оболочки (рис. 17.7А). Часто нарушается и структура желез — они приобретают неровные очертания с признаками почкования, клетки желез плотно прилегают друг к другу (*см.* рис. 17.7Б). При дисплазии высокой степени цитологические и структурные изменения более выражены. Внутрислизистая карцинома характеризуется инвазией клеток опухоли в собственную пластинку слизистой оболочки пищевода.

Клинические признаки. Диагноз «пищевод Барретта» может быть поставлен только после эндоскопического исследования с биопсией, обычно проводимых по поводу симптомов ГЭРБ. Единого мнения о тактике лечения и наблюдения пациентов с диагнозом «пищевод Барретта» в настоящее время нет. Однако большинство специалистов считают, что важную роль играет периодическое проведение эндоскопического и гистологического исследований для выявления дисплазии. Тем не менее даже наличие дисплазии часто не вносит ясности из-за склонности дисплазии к регрессу (спонтанному или после терапии). При диагнозе «внутрислизистая карцинома» необходимо лечение. Вариантами терапии являются резекция пищевода (*эзофагэктомия*) и новые методы — фотодинамическая терапия, лазерная аблация и эндоскопическое удаление участка слизистой оболочки. Лечение многофокусной дисплазии высокой степени, которая имеет самый большой риск трансформации во внутрислизистую или инвазивную карциному, аналогично лечению внутрислизистой карциномы. Многие врачи при наличии дисплазии низкой степени или единичных участков дисплазии высокой степени отдают предпочтение активному наблюдению с регулярным проведением эндоскопического исследования с биопсией. Однако тактика лечения дисплазии пищевода постоянно меняется, и можно надеяться, что уточнение молекулярных механизмов трансформации дисплазии в злокачественную опухоль позволит разработать и внедрить профилактическую химиотерапию, которая поможет снизить заболеваемость аденокарциномой пищевода [8].

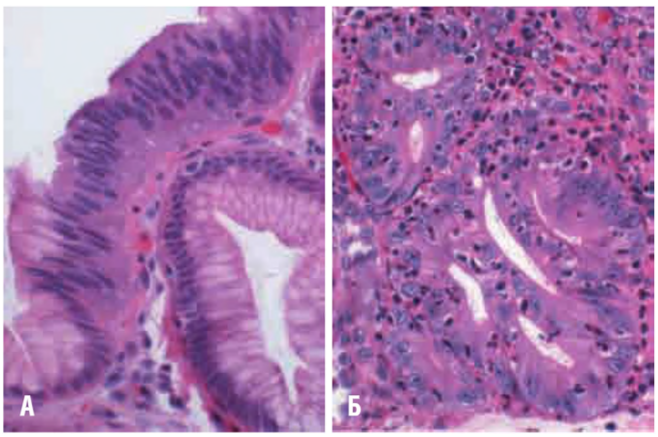


РИС. 17.7 Дисплазия эпителия при пищеводе Барретта. **(А)** Резкий переход от метаплазированной слизистой оболочки к дисплазии низкой степени. Ядра в зоне дисплазии псевдостратифицированы и гиперхромны. **(Б)** Структурные нарушения желез в виде участков криброзного строения («железа в железе») при дисплазии высокой степени.

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН

Венозная кровь от непарных органов ЖКТ собирается в воротной вене и, прежде чем попасть в сердце, проходит через систему внутрипеченочной циркуляции. Такое распределение кровотока обеспечивает так называемый *феномен прециркуляции*, когда лекарственные средства и другие вещества, абсорбированные в кишечнике, проходят через печень перед поступлением в системный кровоток. Заболевания, при которых нарушается функционирование системы воротной вены, вызывают портальную гипертензию и могут привести к развитию варикозного расширения вен пищевода и пищеводному кровотечению.

Патогенез. При портальной гипертензии в местах, где сообщаются сосуды системы воротной вены и системы полых вен, формируются коллатеральные вены. Эти коллатеральные вены обеспечивают сброс крови из системы воротной вены в систему полых вен, но со временем в дистальном отделе пищевода формируются переполненные кровью субэпителиальные и подслизистые венозные сплетения — *варикозно расширенные вены* (*вариксы*). Они образуются у 90% пациентов с циррозом печени, который чаще всего возникает на фоне алкогольной болезни печени. Другой частой причиной образования варикозно расширенных вен является шистосомоз печени. Более детальное описание портальной гипертензии представлено в главе 18.

Морфология. Варикозно расширенные вены, расположенные непосредственно вблизи подслизистого слоя в дистальном отделе пищевода и в проксимальном отделе желудка, можно выявить при ангиографии (рис. 17.8А). Венозные сосуды, расположенные непосредственно под эпителием слизистой пищевода, также могут быть резко расширены. Из-за спадения сосудов при отсутствии кровотока варикозно расширенные вены могут быть неразличимы во время хирургического вмешательства или при аутопсии (*см.* рис. 17.8Б). Кроме того, при отсутствии разрывов слизистая оболочка, покрывающая варикозно расширенные вены, не изменена (*см.* рис. 17.8В). Разрыв варикозно расширенных вен приводит к кровотечению в просвет или в стенку пищевода; в этих случаях покрывающая их слизистая оболочка выглядит изъязвленной и некротизированной. Если разрыв произошел в прошлом, в венах можно обнаружить тромбоз, воспаление и признаки проведенного ранее лечения.

Клинические признаки. Обычно варикозно расширенные вены пищевода бессимптомны, но могут разрываться, вызывая массивную кровавую рвоту. Причины, приводящие к разрыву, до конца не установлены, однако ему могут способствовать воспалительная эрозия истонченной слизистой оболочки над варикозно

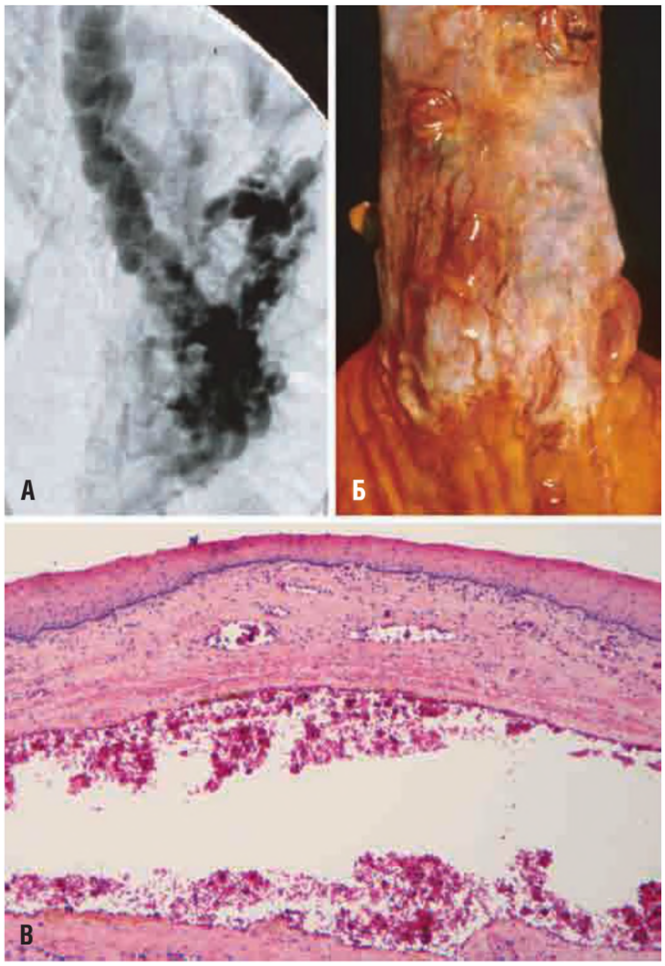


РИС. 17.8 Варикозное расширение вен пищевода. **(А)** На ангиограмме видны извитые и расширенные вены пищевода. **(Б)** Спавшиеся варикозно расширенные вены пищевода того же пациента. Полиповидные участки соответствуют местам предшествующих кровотечений, остановленных методом лигирования (аутопсийный препарат). **(В)** Варикозно расширенная вена пищевода под неизмененной слизистой оболочкой.

расширенными венами пищевода, натяжение стенки постепенно расширяющихся вен и повышение гидростатического давления в сосудах в связи с рвотой. В любом случае кровотечение из варикозно расширенных вен является неотложным состоянием, при котором необходимо незамедлительное лечение.

Существуют различные эндоскопические методы лечения: склеротерапия (введение препаратов, вызывающих свертывание крови), баллонная тампонада, лигирование сосудов. Тем не менее ≈ 50% пациентов умирают при первом эпизоде кровотечения либо в результате прямой кровопотери, либо от последующей печеночной комы, обусловленной гиповолемическим шоком. Повторные кровотечения в течение ближайшего года у выживших наблюдаются более чем в 50% случаев. При этом каждый повторный эпизод кровотечения имеет аналогичный показатель смертности. Таким образом, более 50% летальных исходов среди лиц с циррозом печени обусловлено разрывом варикозно расширенных вен пищевода. Однако необходимо помнить, что это может быть лишь одной из причин кровавой рвоты.

Опухоли пищевода

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Большинство злокачественных опухолей пищевода представлены двумя морфологическими типами: *аденокарциномой* и *плоскоклеточной карциномой*. Во всех странах мира плоскоклеточная карцинома пищевода наблюдается чаще, однако в США и других западных странах отмечается рост частоты аденокарциномы пищевода. Другие злокачественные опухоли пищевода — редкие формы аденокарциномы, недифференцированная карцинома, нейроэндокринные опухоли, меланома, лимфомы и саркомы.

Аденокарцинома

Аденокарцинома пищевода возникает, как правило, на фоне пищевода Барретта и длительно существующей ГЭРБ. Риск развития аденокарциномы пищевода выше при наличии дисплазии. Кроме того, он увеличивается на фоне курения, ожирения и после лучевой терапии [9]. Напротив, риск аденокарциномы пищевода снижается при соблюдении диеты, богатой свежими фруктами и овощами. При инфекции, вызванной некоторыми серотипами *H. pylori*, отмечается снижение риска развития аденокарциномы, вероятно вследствие того, что при хеликобактер-ассоциированном гастрите происходит атрофия слизистой оболочки желудка и снижается рефлюкс кислого желудочного содержимого.

Аденокарцинома пищевода обычно развивается у лиц европеоидной расы, при этом мужчины страдают заболеванием в 7 раз чаще. Вариабельность заболеваемости аденокарциномой во всем мире достигает 60-кратной величины: наибольшая частота отмечается в развитых западных странах, включая США, Великобританию, Канаду, Австралию, Нидерланды и Бразилию, а наименьшая — в Корее, Таиланде, Японии и Эквадоре. В странах с самой высокой частотой заболеваемость аденокарциномой пищевода с 1970 г. увеличивалась быстрее, чем любыми другими формами злокачественных опухолей. В результате на аденокарциному пищевода, доля которой в США до 1970 г. составляла менее 5% всех злокачественных опухолей пищевода, в настоящее время приходится почти 50%.

Патогенез. Молекулярные исследования позволяют предположить, что трансформация пищевода Барретта в аденокарциному происходит скачкообразно в течение длительного периода времени путем накопления генетических и эпигенетических изменений. Такой механизм малигнизации подтверждают наблюдения, в которых клоны эпителиальных клеток в метаплазированной слизистой оболочке пищевода Барретта без дисплазии сохраняются и накапливают мутации по мере прогрессирования заболевания до дисплазии и инвазивной карциномы. Уже на ранних стадиях аденокарциномы пищевода можно выявить хромосомные аномалии и мутации гена *p53* или его гиперэкспрессию. Другими генетическими нарушениями могут быть амплификация генов *c-ERB-B2, циклина D1* и *циклина E*, мутация гена-супрессора опухолей *RB* и по-

теря аллелей ингибитора циклин-зависимой киназы *p16/INK4a*. В некоторых случаях *p16/INK4a* подавляется эпигенетически путем гиперметилирования. Повышение экспрессии гена *TNF* и NF-κB-зависимых генов в эпителиальных клетках указывает на то, что в малигнизацию вносит свой вклад и воспаление.

Морфология. Аденокарцинома пищевода обычно развивается в дистальной трети пищевода и может прорастать в кардиальный отдел желудка (рис. 17.9А). Сначала аденокарцинома имеет вид плоских или возвышающихся бляшек, в дальнейшем она прогрессирует до крупного образования диаметром 5 см и более. Иногда опухоль может расти диффузно в виде инфильтрата или изъязвляться и прорастать глубоко в стенку пищевода. В слизистой оболочке, прилегающей к опухоли, часто определяются гистологические признаки пищевода Барретта. Обычно опухоль представлена псевдожелезистыми структурами, продуцирующими слизь (рис. 17.10А), и имеет морфологию кишечного типа. Иногда аденокарцинома состоит из перстневидных клеток и имеет диффузно-инфильтративный тип роста (похожа на диффузную злокачественную опухоль желудка). Очень редко аденокарцинома образована мелкими низкодифференцированными клетками и напоминает мелкоклеточную карциному легкого.

Клинические признаки. Аденокарциному пищевода иногда обнаруживают при обследовании по поводу ГЭРБ или у пациентов с пищеводом Барретта, однако чаще опухоль впервые проявляется затруднением или болью при глотании, болью в груди, прогрессирующей потерей массы тела, обычной или кровавой рвотой. К моменту развития симптомов опухоль обычно уже распространяется до лимфатических сосудов подслизистого слоя. Поскольку заболевание обычно диагностируют на поздней стадии, 5-летняя выживаемость составляет менее 25%. Однако среди тех немногочисленных пациентов, у которых аденокарцинома пищевода ограничена слизистой и подслизистой оболочками, 5-летняя выживаемость достигает 80%.

РИС. 17.9 Злокачественная опухоль пищевода. **(А)** Аденокарцинома обычно развивается в дистальных отделах и часто вовлекает кардиальный отдел желудка (как в представленном наблюдении). **(Б)** Плоскоклеточная карцинома обычно развивается в средней трети пищевода, часто наблюдаются стриктуры.

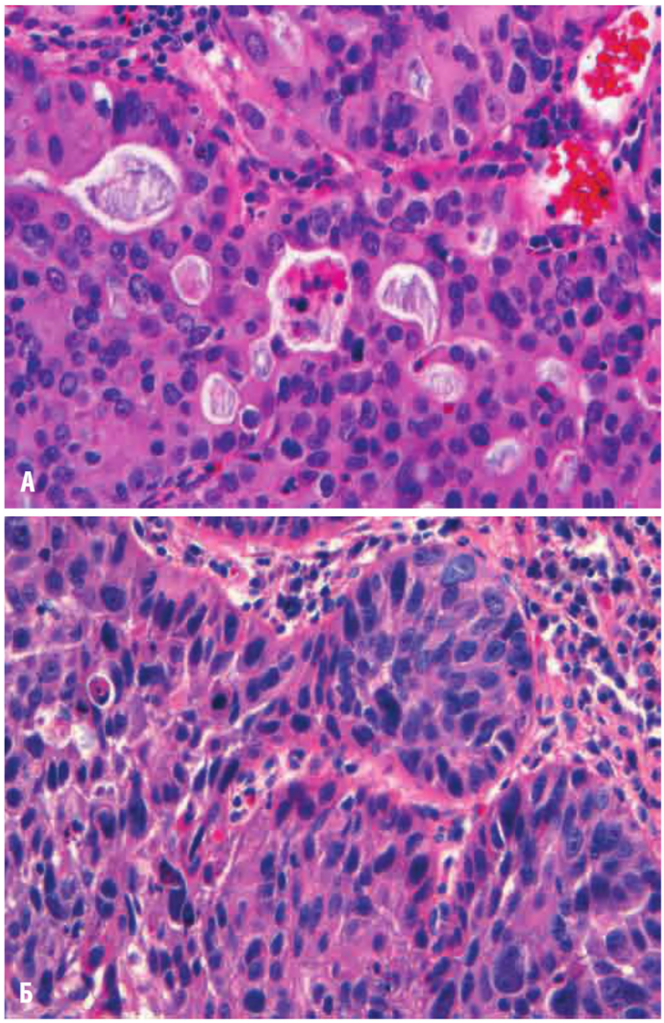


РИС. 17.10 Злокачественная опухоль пищевода. **(А)** Аденокарцинома представлена псевдожелезистыми структурами, расположенными близко друг к другу. **(Б)** Плоскоклеточная карцинома представлена гнездными скоплениями злокачественных клеток, частично напоминающими структуру многослойного плоского эпителия.

Плоскоклеточная карцинома

В США плоскоклеточная карцинома пищевода обычно наблюдается у взрослых старше 45 лет, причем в 4 раза чаще у мужчин [10]. Факторами риска являются злоупотребление алкоголем, курение, низкий уровень жизни, повреждение пищевода едкими веществами, ахалазия, кератодермия, синдром Пламмера–Винсона и частое употребление очень горячих напитков [9].

Плоскоклеточная карцинома встречается в ≈ 6 раз чаще среди лиц с темным цветом кожи, что может быть объяснено разницей в количестве потребляемого алкоголя и сигарет, но возможно влияние и других, пока неустановленных факторов [11]. Лучевая терапия в области средостения также повышает риск развития карциномы пищевода (обычно через 10 или более лет после воздействия) [9].

Разница в уровне заболеваемости плоскоклеточной карциномой пищевода как между государствами, так и в пределах одной страны достигает 180-кратной величины. Самая высокая заболеваемость отмечается в сельской местности и экономически плохо развитых районах. Регионами с наибольшей заболеваемостью являются Иран, Центральный Китай, Гонконг, Бразилия и Южная Африка.

Патогенез. Большинство наблюдений плоскоклеточной карциномы пищевода в Европе и США частично обусловлены употреблением алкоголя и курением, совместное действие которых повышает риск развития опухоли.

Плоскоклеточная карцинома пищевода нередко наблюдается и в тех регионах, где не злоупотребляют алкоголем и табаком. Риск заболевания плоскоклеточной карциномой может быть обусловлен недостаточностью питания, а также присутствием в пище полициклических углеводородов, нитрозаминов и других мутагенных соединений, в частности присутствующих в заплесневелых продуктах. В регионах высокого риска причиной плоскоклеточной карциномы пищевода может стать инфицирование HPV [12]. Молекулярный патогенез плоскоклеточной карциномы пищевода до конца не выяснен, но четко установлено отсутствие нескольких генов-супрессоров опухолей, включая *p53* и *p16/INK4a*.

Морфология. В отличие от аденокарциномы пищевода 50% плоскоклеточных карцином развиваются в средней трети пищевода (*см.* рис. 17.9Б). Предшественником плоскоклеточной карциномы пищевода является поражение *in situ*, обозначаемое термином «плоскоклеточная дисплазия» (при других локализациях дисплазии ее определяют как *внутриэпителиальную опухоль*, или *карциному in situ*). На ранних стадиях поражение слизистой имеет вид небольших серо-белых бляшковидных утолщений. Спустя месяцы и годы бляшки разрастаются, формируя опухоль, которая может расти экзофитно в виде полиповидных масс, выступающих и перекрывающих просвет пищевода. В других случаях опухоль изъязвляется или растет в толще стенки пищевода в виде диффузного инфильтративного образования, приводя к утолщению и ригидности стенки, что вызывает сужение просвета пищевода. Такие опухоли могут прорастать в бронхиальное дерево, приводя к развитию пневмонии, в аорту, вызывая фатальные кровоизлияния, или в средостение и перикард.

Большинство плоскоклеточных карцином являются умеренно дифференцированными или высокодифференцированными (*см.* рис. 17.10Б).

Редкие гистологические типы — веррукозная плоскоклеточная карцинома, веретеноклеточная карцинома и базалоидная плоскоклеточная карцинома. Независимо от гистологического типа симптомные опухоли к моменту постановки диагноза обычно имеют очень большие размеры и уже прорастают в стенку пищевода. Богатая подслизистая сеть лимфатических сосудов способствует концентрическому и продольному распространению опухолевых клеток, поэтому в нескольких сантиметрах от основной опухоли могут быть обнаружены интрамуральные опухолевые узелки. Метастазирование в лимфатические узлы зависит от локализации опухоли: карцинома верхней трети пищевода метастазирует в шейные лимфатические узлы, карцинома средней трети пищевода — в медиастинальные, паратрахеальные и трахеобронхиальные узлы, а карцинома нижней трети пищевода распространяется в желудочные и чревные узлы.

Клинические признаки. Начальная стадия плоскоклеточной карциномы пищевода протекает бессимптомно, но в конечном итоге развиваются дисфагия (затруднение при глотании), одинофагия (боль при глотании) и непроходимость пищевода. Пациенты подсознательно приспосабливаются к постоянно нарастающей непроходимости, постепенно переходя с твердой пищи на жидкую. Чрезмерное снижение массы тела и истощение являются результатом как нарушения питания, так и опухолевого процесса. Изъязвление опухоли может осложниться кровотечением и сепсисом. Иногда первые симптомы заболевания могут быть вызваны аспирацией пищи через сформировавшуюся пищеводно-трахеальную фистулу.

Распространенность и доступность эндоскопического скрининга способствуют раннему выявлению плоскоклеточной карциномы пищевода. Это очень важно, т.к. 5-летняя выживаемость лиц с карциномой *in situ* составляет 75%, а на более поздних стадиях опухоли выживаемость значительно ниже. Общая 5-летняя выживаемость составляет всего 9%. Метастазирование в лимфатические узлы наблюдается достаточно часто, что свидетельствует о плохом прогнозе.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Доброкачественные опухоли пищевода наблюдаются редко, как правило, являются мезенхимальными и развиваются в толще его стенки. Наиболее часто возникают лейомиомы (опухоли из гладких мышц), также могут развиваться фибромы, липомы, гемангиомы, нейрофибромы и лимфангиомы. Некоторые доброкачественные опухоли имеют форму полипов слизистой оболочки и представлены фиброзной или жировой тканью и сосудами. Такие образования называют *фиброваскулярными полипами* и *липомами на ножке* соответственно. *Плоскоклеточные папилломы* представляют собой образования на широком основании с центральным стержнем из соединительной ткани и фиброваскулярными сосочками, покрытыми гиперпластичным плоским эпителием. Папилломы, вызванные HPV, называют *кондиломами* (вирусное повреждение плоского эпителия). В редких случаях грануляционная ткань, растущая в виде *воспалительного полипа* или массы, инфильтрирующей стенку пищевода, напоминает злокачественное новообразование. Такие образования называют *воспалительными псевдоопухолями*.

ЖЕЛУДОК

Чаще всего наблюдаются воспалительные заболевания желудка и опухоли желудка, которые сопровождаются типичными симптомами. В США на лечение заболеваний, связанных с изменением кислотности желудочного сока, тратят ≈ 30% средств, выделяемых на лечение всех заболеваний органов ЖКТ. Рак желудка во всем мире остается основной причиной смерти от онкологических заболеваний, несмотря на снижение заболеваемости в некоторых странах, в т.ч. в США.

Желудок условно делят на 4 основные анатомические области: кардиальный отдел, дно желудка, тело желудка и антральный отдел.

Кардиальный и антральный отделы выстланы в основном слизеобразующими фовеолярными клетками, которые формируют мелкие железы. Железы антрального отдела также содержат эндокринные G-клетки, выделяющие гастрин, необходимый для стимуляции секреции соляной кислоты париетальными клетками дна и тела желудка. Железы тела и дна желудка также содержат главные клетки, которые вырабатывают и секретируют пищеварительные ферменты, например пепсин.

Острый гастрит

Острый гастрит — это преходящее воспаление слизистой оболочки, которое может протекать бессимптомно, а может вызывать боль различной степени выраженности в эпигастральной области, тошноту и рвоту. В более тяжелых случаях могут развиваться эрозии слизистой оболочки и язвенные дефекты, наблюдаться кровотечение (редко с массивной кровопотерей), кровавая рвота и мелена.

Патогенез. Желудочный сок имеет кислотность со значением pH, близким к 1 (кислотность желудочного сока выше кислотности крови более чем в 1 млн раз). Такая высокая кислотность нужна для процесса пищеварения, но есть и отрицательный момент: высокая кислотность обусловливает риск повреждения слизистой оболочки желудка. Существует множество механизмов, обеспечивающих ее защиту (рис. 17.11). Муцин, выделяемый поверхностными фовеолярными клетками, образует тонкий слой слизи, который не позволяет кусочкам пищи напрямую соприкасаться с эпителием. Слой слизи также способствует фор-

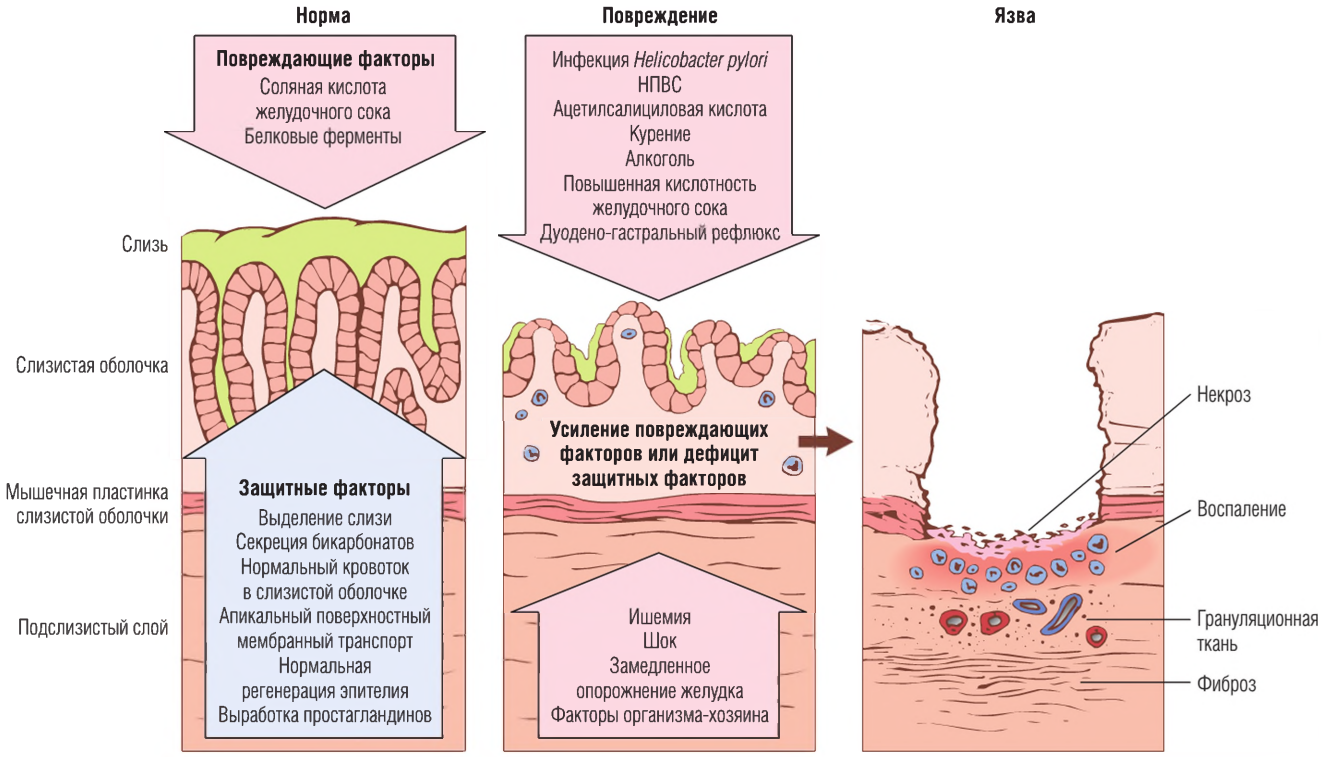


РИС. 17.11 Механизмы повреждения (от легких форм к изъязвлению, которое может осложнить острый или хронический гастрит) и защиты слизистой оболочки желудка. Дно язвенного дефекта представлено слоями некротизированных клеток, воспалительных клеток, грануляционной ткани и фиброзной ткани. Фиброз, для развития которого нужно определенное время, наблюдается только при хронических поражениях. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

мированию тонкого слоя жидкости на поверхности эпителия. Этот тонкий слой защищает слизистую оболочку и имеет нейтральный pH (равный 7) в результате секреции бикарбонатов поверхностными эпителиальными клетками. Кроме того, хорошо развитая кровеносная сеть собственной пластинки слизистой оболочки желудка доставляет кислород, бикарбонаты и питательные вещества и вымывает кислоту, которая путем обратной диффузии проникает в собственную пластинку слизистой оболочки желудка. При нарушении одного из механизмов защиты может развиться острый или хронический гастрит. Например, снижение синтеза муцина у лиц пожилого возраста может быть одним из факторов, провоцирующих у них развитие гастрита. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут влиять на цитопротективные свойства простагландинов или снижать секрецию бикарбонатов, что повышает чувствительность слизистой оболочки желудка к повреждающим факторам. Повреждения желудка у больных с уремией и у лиц, инфицированных уреазасекретирующей *H. pylori*, могут быть обусловлены подавлением ионами аммония желудочных бикарбонатных транспортеров.

Отравление некоторыми химическими веществами (особенно кислотами и щелочами), как случайное, так и с целью суицида, также приводит к тяжелому поражению желудка в результате прямого повреждения эпителиальных и стромальных клеток слизистой оболочки. Прямое повреждение также происходит при гастрите, развивающемся вследствие злоупотребления алкоголем, приемом НПВС, а также после лучевой терапии и химиотерапии. Поскольку поверхность слизистой оболочки желудка целиком обновляется в течение 2–6 дней, ингибиторы клеточного деления, включая те, которые используют в химиотерапии злокачественных опухолей, вызывают генерализованное повреждение слизистой оболочки из-за неполноценной регенерации эпителия. Увеличение заболеваемости острым гастритом на большой высоте над уровнем моря можно объяснить снижением поступления кислорода в организм человека.

Морфология. Иногда гистологически трудно распознать слабовыраженный острый гастрит, поскольку отмечаются только умеренный отек и незначительное полнокровие сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Поверхностный эпителий не изменен, хотя среди эпителиальных клеток или в просвете желез могут обнаруживаться единичные нейтрофилы. Большое количество лимфоцитов или плазматических клеток указывает на хронический характер воспаления. Об *активном воспалении* свидетельствует наличие нейтрофилов среди эпителиальных клеток выше базальной мембраны, что является аномальным для всех отделов ЖКТ. Термин «активное воспаление» шире термина «острое воспаление», поскольку активное воспаление может присутствовать как в острой, так и в хронической стадии заболевания. При более тяжелом повреждении слизистой оболочки возникают эрозии и происходят кровоизлияния. Эрозия — это утрата покровного эпителия, что приводит к дефекту слизистой оболочки, ограниченному собственной пластинкой. Эрозия сопровождается выраженной нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки и наличием гнойно-фибринозного экссудата на поверхности дефекта. В гиперемированных участках слизистой оболочки могут происходить кровоизлияния, которые выглядят как темные точки. Сочетание эрозий и кровоизлияний обозначают термином «острый эрозивно-геморрагический гастрит». При таком типе гастрита большие участки поверхности желудка лишены эпителиальной выстилки, но поражение имеет поверхностный характер. Когда эрозия вовлекает все более глубокие слои слизистой оболочки, она может прогрессировать до язвы желудка.

ОСТРАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА

Очаговые, остро развивающиеся язвенные поражения слизистой оболочки желудка являются частым осложнением терапии с использованием НПВС. Язвы могут возникать и после сильного психологического стресса. Некоторым из таких поражений даже даны специальные названия:

- *стрессовые язвы* (наиболее часто встречаются при шоке, сепсисе или тяжелой травме);
- *язвы Курлинга* (развиваются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки и связаны с тяжелыми ожогами или травмой);
- *язвы Кушинга* (локализуются в желудке, двенадцатиперстной кишке и пищеводе у лиц с внутричерепными патологическими процессами; часто происходит перфорация язв).

Патогенез. Патогенез острой язвы желудка сложен и до конца не изучен. Язвы, вызванные приемом НПВС, связаны с подавлением активности COX. Это препятствует синтезу простагландинов, которые усиливают секрецию бикарбонатов, подавляют секрецию кислоты, повышают синтез муцина и усиливают кровоток. Повреждения, ассоциированные с внутричерепной патологией, вызваны прямой стимуляцией ядра блуждающего нерва, что приводит к гиперсекреции соляной кислоты в желудке. Системный ацидоз, сопровождающий эти состояния, может способствовать повреждению слизистой оболочки путем понижения внутриклеточного pH в клетках слизистой оболочки. Гипоксия и снижение кровотока, вызванные стресс-индуцированным сужением висцеральных сосудов, также вносят свой вклад в патогенез острых язв желудка.

Морфология. *Острые язвы желудка* варьируют от мелких эрозий, вызванных поверхностным повреждением эпителия, до глубоких поражений, которые вовлекают всю толщу слизистой оболочки. Острые язвы имеют округлую форму и размер менее 1 см в диаметре. Дно язвы часто окрашено в коричневый или черный цвет вследствие образования солянокислого гематина и может сочетаться с трансмуральным воспалением и очаговым серозитом. В отличие от пептических язв, которые развиваются в условиях хронического повреждения, стрессовые язвы обнаруживают в любой части желудка. Желудочные складки вокруг язв выглядят нормальными, а края и дно язв не уплотнены. Дефекты могут быть единичными, но чаще встречаются множественные язвы по всему желудку и двенадцатиперстной кишке.

Стрессовые язвы всегда четко отграничены, а прилегающая слизистая оболочка практически не изменена. При длительном существовании язвы может произойти кровоизлияние в слизистую оболочку и подслизистый слой, а также развиться воспалительная реакция. При этом признаки рубцевания и утолщение стенки сосудов, характерные для хронической пептической язвы, отсутствуют. После прекращения воздействия повреждающих факторов наступает заживление с полной реэпителиазацией дефекта. Время, необходимое для заживления, варьирует от нескольких дней до нескольких недель.

Клинические признаки. Большинство тяжелобольных пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии стационаров, имеют гистологические признаки повреждения слизистой оболочки желудка. У 1–4% из этих пациентов наблюдается кровотечение из поверхностных эрозий или язв желудка, при котором может понадобиться переливание крови. Также могут развиться и другие осложнения, включая перфорацию (табл. 17.2). Профилактическое назначение антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы может приостановить образование стрессовых язв, но более важным фактором с точки зрения исхода является возможность воздействия на причины их появления. Слизистая желудка может полностью восстановиться, если, конечно, пациент не умрет от первоначального заболевания.

Хронический гастрит

В отличие от острого гастрита симптомы хронического гастрита обычно менее выражены, но более постоянны. Могут возникать тошнота и дискомфорт в верхних отделах живота, иногда сопровождающиеся рвотой, но кровавая рвота нехарактерна. Самой частой причиной развития хронического гастрита является инфицирование *H. pylori*. До того как была признана главная роль *H. pylori*, первопричиной хронического гастрита считали другие постоянные раздражители, включая психологический стресс, кофеин, употребление алкоголя и курение. *Аутоиммунный гастрит* (самая частая причина развития *атрофического гастрита*) составляет менее 10% всех наблюдений хронического гастрита и является наиболее частой формой хронического гастрита среди пациентов без инфекции *H. pylori*. Реже хронический гастрит индуцируется лучевой терапией, хроническим рефлюксом желчи, механической травмой или системными заболеваниями, например болезнью Крона, амилоидозом, болезнью «трансплантат против хозяина».

ТАБЛИЦА 17.2 Осложнения язв желудка

Кровотечение (частота 15–20%)
Самое частое осложнение
Может быть жизнеугрожающим
Может быть первым проявлением язвы
Причина ≈ 25% летальных исходов при язвах
Перфорация (частота 5%)
Редко является первым симптомом язвы
Причина ≈ 70% летальных исходов при язвах
Непроходимость (частота 2%)
Возникает вторично в результате отека или рубцевания
Преимущественно при хронических язвах
Чаще при язвах пилорического отдела
Может возникать при язвах двенадцатиперстной кишки
Вызывает нарушение трудоспособности, спастические боли в животе
Редко вызывает полную непроходимость и некупируемую рвоту

ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ

Открытие *H. pylori* произвело революцию в нашем понимании хронического гастрита [13]. Эти спиралевидные или изогнутые микроорганизмы выявляют в биоптатах желудка практически у всех пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и у большинства лиц с язвой желудка или хроническим гастритом [13]. В своем знаменитом эксперименте лауреат Нобелевской премии Барри Маршалл выпил раствор, содержащий *H. pylori*, и спровоцировал у себя слабовыраженный гастрит. Именно такой, не совсем правильный и безопасный способ изучения инфекционных заболеваний показал патогенность *H. pylori*.

Острая инфекция *H. pylori* в большинстве случаев не сопровождается какими-либо заметными симптомами, и медицинская помощь не нужна, однако хронический гастрит в конечном итоге заставляет пациента обратиться к врачу. *H. pylori* обнаруживают у 90% лиц с хроническим гастритом, преимущественно антральным. *H. pylori* играет важную роль в развитии других заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Например, повышение секреции соляной кислоты, которое происходит при хеликобактер-ассоциированном гастрите, может стать причиной язвенной болезни. Кроме того, инфекция *H. pylori* повышает риск развития рака желудка.

Эпидемиология. В США к рискам инфицирования *H. pylori* относят бедность, перенаселение, этническую принадлежность (представители негроидной расы и потомки коренных жителей Мексики имеют повышенный риск), низкий уровень образования, проживание в сельской местности и рождение за пределами США. Во всем мире уровень колонизации *H. pylori* варьирует от 10 до 80%. В областях с высоким уровнем колонизации *H. pylori* инфицирование происходит еще в детском возрасте, затем инфекция персистирует в течение десятилетий.

Способ передачи *H. pylori* точно не определен, но поскольку люди являются единственными известными резервуарами инфекции, наиболее вероятными путями ее передачи служат орально-оральный, фекально-оральный и бытовой. Сходный микроорганизм *H. heilmannii* вызывает аналогичное заболевание, но его резервуарами являются кошки, собаки, свиньи и приматы. Морфологически *H. pylori* и *H. heilmannii* едва различимы, однако идентификация инфекции *H. heilmannii* важна, т.к. указывает на необходимость

лечения домашних животных с целью предотвращения реинфицирования хозяина животного.

Патогенез. Инфекция *H. pylori* — самая частая причина развития хронического гастрита. Заболевание в основном проявляется в форме антрального гастрита с гиперсекрецией соляной кислоты в условиях гипогастринемии. У таких пациентов повышен риск развития язвы двенадцатиперстной кишки, а кардиальный отдел вовлекается в процесс очень редко. У многих пациентов гастрит прогрессирует и вовлекает тело и дно желудка (*пангастрит*).

H. pylori адаптировалась к существованию в особой экологической нише, представленной слизью на поверхности желудочного эпителия. Хотя *H. pylori* может внедряться в слизистую оболочку желудка, это не выявляется при гистологическом исследовании, поэтому роль такой инвазии в развитии заболевания неизвестна.

Существуют 4 фактора, обеспечивающие вирулентность *H. pylori*:

- *жгутик*, позволяющий бактерии двигаться в густой слизи;
- *уреаза*, образующая аммиак из эндогенной мочевины и таким образом повышающая в желудке уровень pH локально;
- *адгезины*, усиливающие прилипание бактерии к поверхности фовеолярных клеток;
- *цитотоксин-ассоциированный ген A* (*CagA*), который может быть вовлечен в развитие язвы или рака (этот механизм не до конца изучен).

Механизмы, посредством которых *H. pylori* вызывает гастрит, определены не полностью, однако известно, что инфицирование приводит к увеличению секреции соляной кислоты и нарушению нормальных защитных механизмов в желудке и двенадцатиперстной кишке (*см.* рис. 17.11). Таким образом, хеликобактер-ассоциированный гастрит является результатом нарушения баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и повреждающими эту защиту факторами.

Со временем хронический хеликобактер-ассоциированный антральный гастрит прогрессирует до *пангастрита*, который сопровождается мультифокальной атрофией слизистой оболочки (*мультифокальный атрофический гастрит*), снижением секреции соляной кислоты, кишечной метаплазией и повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, неизвестны, но решающую роль, вероятно, играют взаимодействия между организмом-хозяином и бактерией. Например, некоторые типы полиморфизмов гена, кодирующего синтез провоспалительного цитокина IL-1β, коррелируют с развитием пангастрита после инфицирования *H. pylori*. Полиморфизм гена *TNF* и ряда других генов, связанных с воспалительным ответом, также влияет на исход инфекции *H. pylori* [14]. Тяжесть заболевания может быть обусловлена генетическими особенностями штаммов *H. pylori*. Например, ген *CagA* (маркер патогенности) определяется в 50% всех штаммов *H. pylori* и в 90% штаммов этого микроорганизма, выделенных в популяциях с высоким риском развития рака желудка.

Морфология. В биоптатах слизистой желудка инфицированных пациентов обычно определяется *H. pylori*. Микроорганизмы концентрируются в поверхностном слое слизи, покрывающей эпителиальные клетки и шеечную часть желез. Распределение *H. pylori* может быть неравномерным, участки массивной колонизации могут граничить с областями, где присутствуют одиночные микроорганизмы. В тяжелых случаях бактерии полностью покрывают всю люминальную поверхность фовеолярных и шеечных клеток и даже могут проникать в желудочные ямки. Микроорганизмы лучше выявляются с помощью специального окрашивания (рис. 17.12А). *H. pylori* обладает тропизмом к эпителию желудка и обычно не обнаруживается в участках кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка и в двенадцатиперстной кишке. Однако *H. pylori* можно обнаружить в участках пилорической метаплазии хронически по-

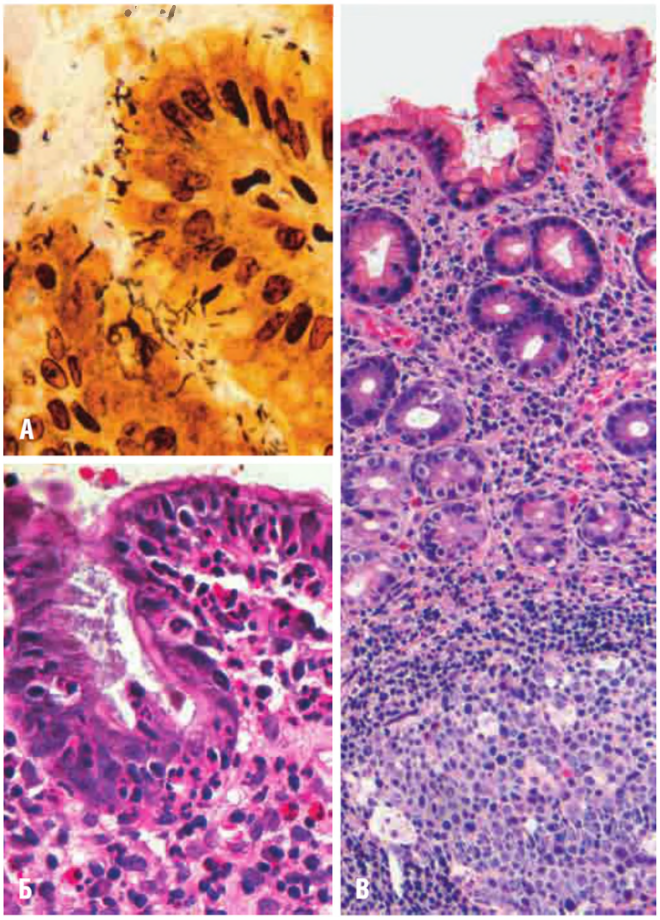


РИС. 17.12 Хеликобактер-ассоциированный гастрит. **(А)** Спиралевидные *Helicobacter pylori* хорошо видны при импрегнации серебром по методу Уортина–Старри. В поверхностном слое слизи определяется большое количество микроорганизмов. **(Б)** Многочисленные внутриэпителиальные нейтрофилы, а также нейтрофилы в области собственной пластинки слизистой оболочки желудка. **(В)** Лимфоидные скопления с герминативными центрами, а также многочисленные субэпителиальные плазматические клетки в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки желудка являются характерным признаком хеликобактер-ассоциированного гастрита.

врежденной слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки или в слизистой оболочке желудочного типа при пищеводе Барретта.

Обычно *H. pylori* выявляют в антральном отделе желудка (табл. 17.3). Кардиальный отдел, несмотря на четкую взаимосвязь между колонизацией его и антрального отдела, поражается достаточно редко. Наличие *H. pylori* нехарактерно для кислотопродуцирующей слизистой оболочки дна и тела желудка, за исключением случаев массивной колонизации. Таким образом, для диагностики хеликобактер-ассоциированного гастрита предпочтительна биопсия из антрального отдела желудка. При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка антрального отдела, инфицированная *H. pylori*, обычно гиперемирована и имеет крупнозернистый или узелковый вид. Воспалительный инфильтрат, как правило, характеризуется различным количеством нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, включая те, которые проникают через базальную мембрану и становятся внутриэпителиальными (*см.* рис. 17.12Б), а также попадают в просвет желудочных ямок, формируя в них абсцессы. В дополнение к этому в поверхностных отделах собственной пластинки определяется большое количество плазматических клеток, часто в виде скоплений или пластов, а также многочисленные лимфоциты и макрофаги. Внутриэпителиальные нейтрофилы и субэпителиальные плазматические клетки являются характерным признаком хеликобактер-ассоциированного гастрита.

Активный воспалительный процесс может привести к утолщению желудочных складок, внешне похожему на раннее инфильтративное образование. Длительно существующий хеликобактер-ассоциированный гастрит может распространиться на тело и дно желудка, а слизистая оболочка может стать атрофичной. Часто присутствуют лимфоидные скопления, иногда содержащие герминативные центры (*см.* рис. 17.12В), и могут представлять собой лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками, которая может трансформироваться в MALT-лимфому.

Клинические признаки. Помимо гистологического исследования существуют и другие диагностические методы, позволяющие обнаружить микроорганизмы: неинвазивный серологический тест на определение антител к *H. pylori*; анализ кала; уреазный дыхательный тест, основанный на способности бактериальной уреазы образовывать аммиак. При исследовании биопсийного материала слизистой оболочки желудка проводят быстрый уреазный тест или бактериальный посев, а с помощью ПЦР выделяют бактериальную ДНК.

Эффективным способом лечения инфекции *H. pylori* является комбинированное применение антибиотиков и препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Пациенты с хеликобактер-ассоциированным гастритом после такой терапии обычно выздоравливают, однако в случае неполной эрадикации возбудителя или реинфицирования может произойти рецидив заболевания. Разработка вакцины для профилактики и лечения инфекции *H. pylori* все еще находится на ранних этапах исследования. Язвенная болезнь, являющаяся осложнением хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита, описана далее.

АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ

Аутоиммунный гастрит составляет менее 10% всех наблюдений хронического гастрита. В отличие от гастрита, вызванного *H. pylori*, аутоиммунный гастрит обычно не затрагивает антральный отдел желудка и сопровождается *гипергастринемией* (*см.* табл. 17.3). Для аутоиммунного гастрита характерны:

- наличие в сыворотке крови и желудочном соке антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору;
- снижение концентрации пепсиногена I в сыворотке крови;
- гиперплазия эндокринных клеток в антральном отделе желудка;
- дефицит витамина B_{12};
- нарушение секреции соляной кислоты в желудке (*ахлоргидрия*).

ТАБЛИЦА 17.3 Сравнительная характеристика хеликобактер-ассоциированного и аутоиммунного гастритов

	Хеликобактер-ассоциированный	Аутоиммунный
Локализация	Антральный отдел	Тело желудка
Воспалительный инфильтрат	Нейтрофилы, субэпителиальные плазматические клетки	Лимфоциты, макрофаги
Продукция соляной кислоты	Увеличена или немного снижена	Снижена
Уровень гастрина	Нормальный или снижен	Повышен
Другие поражения	Гиперпластические/воспалительные полипы	Нейроэндокринная гиперплазия
Серология	Антитела к *Helicobacter pylori*	Антитела к париетальным клеткам (H^+/K^+-АТФаза, внутренний фактор)
Последствия	Пептическая язва, аденокарцинома	Атрофия, пернициозная анемия, аденокарцинома, карциноидная опухоль
Факторы риска	Низкий социально-экономический статус, бедность, проживание в сельской местности	Аутоиммунные заболевания (тиреоидит, сахарный диабет, болезнь Грейвса)

АТФаза — аденозинтрифосфатаза.

Патогенез. Аутоиммунный гастрит сопровождается утратой париетальных клеток, которые ответственны за секрецию соляной кислоты и внутреннего фактора. Отсутствие продукции соляной кислоты стимулирует выделение гастрина, что приводит к гипергастринемии и гиперплазии гастринпродуцирующих G-клеток в антральном отделе желудка. Отсутствие внутреннего фактора приводит к нарушению всасывания в подвздошной кишке витамина B_{12}, что, в свою очередь, ведет к его дефициту и развитию мегалобластной анемии (*пернициозной анемии*). Снижение концентрации пепсиногена I в сыворотке является результатом разрушения главных клеток. Необходимо отметить, что *H. pylori* может вызвать гипохлоргидрию, но никогда не вызывает ахлоргидрию и не сопровождается пернициозной анемией, поскольку повреждение париетальных и главных клеток при хеликобактер-ассоциированном гастрите не такое сильное, как при аутоиммунном гастрите.

Ранее считали, что в патогенезе аутоиммунного гастрита определенную роль играют аутоантитела к компонентам париетальных клеток, прежде всего к H^+/K^+-АТФазе (протонной помпе) и внутреннему фактору. Однако это маловероятно, поскольку ни внутренний фактор, ни расположенная на люминальной поверхности клеток H^+/K^+-АТФаза не доступны для циркулирующих антител, а пассивный транспорт этих антител в эксперименте не приводил к развитию гастрита. Скорее всего, основным повреждающим фактором при аутоиммунном гастрите являются Т-клетки CD4+, направленные против компонентов париетальных клеток, включая H^+/K^+-АТФазу. Это подтверждается выработкой H^+/K^+-АТФазных аутоантител и развитием гастрита при переносе неиммунным мышам H^+/K^+-АТФаза-реактивных Т-клеток CD4+. Однако четких данных об аутоиммунной природе повреждения главных клеток нет. Предположительно они исчезают вследствие разрушения желудочных желез из-за аутоиммунного поражения париетальных клеток. Если аутоиммунное разрушение контролировать с помощью иммуносупрессоров, железы могут восстановиться, что подтверждает факт выживания желудочных стволовых клеток и способность их дифференцироваться в париетальные и главные клетки.

Морфология. Аутоиммунный гастрит характеризуется диффузным поражением кислотопродуцирующей слизистой оболочки тела и дна желудка. Поражение антрального и кардиального отделов обычно отсутствует или выражено слабо. При диффузной атрофии кислотопродуцирующая слизистая оболочка тела и дна желудка заметно истончается, а желудочные складки исчезают. При выраженном дефиците витамина B_{12} в эпителиальных клетках отмечается увеличение ядер (*мегалобластные изменения*). Воспалительный инфильтрат обычно представлен лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками, но в нем также могут присутствовать и нейтрофилы. Иногда определяются лимфоидные скопления. Типичные для хеликобактер-ассоциированного гастрита плазматические клетки в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки желудка при аутоиммунном гастрите обычно отсутствуют, а воспалительный инфильтрат расположен, как правило, глубоко, вблизи желудочных желез (рис. 17.13А). Утрата париетальных и главных клеток может быть весьма выраженной. При неполной атрофии сохранившиеся островки кислотопродуцирующей слизистой оболочки могут иметь при эндоскопии вид множественных мелких полипов или узелков. Также могут быть заметны мелкие поверхностные возвышения слизистой оболочки, соответствующие участкам кишечной метаплазии и характеризующиеся наличием бокаловидных и абсорбирующих цилиндрических клеток (*см.* рис. 17.13Б).

Гиперплазия эндокринных клеток в антральном отделе, развивающаяся у большинства пациентов с аутоиммунным гастритом, часто трудноразличима при окрашивании гематоксилином и эозином, поскольку эндокринные клетки (также называемые *энтерохромаффиноподобными клетками*) при рутинном окрашивании распознать нелегко. Гиперплазия коррелирует со степенью атрофии слизистой оболочки и является физиологической реакцией на снижение продукции соляной кислоты. Со временем гипергастринемия может стимулировать эндокринно-клеточную гиперплазию в области дна и тела желудка. Реже эндокринно-клеточная гиперплазия прогрессирует до мелкой мультицентрической нейроэндокринной, или карциноидной, опухоли низкой степени злокачественности.

Клинические признаки. На ранней стадии заболевания в крови обнаруживаются антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Атрофия слизистой оболочки желудка развивается в течение 20–30 лет, а анемия возникает лишь у небольшого количества пациентов. Из-за вариабельности течения заболевания и отсутствия явных симптомов аутоиммунный гастрит

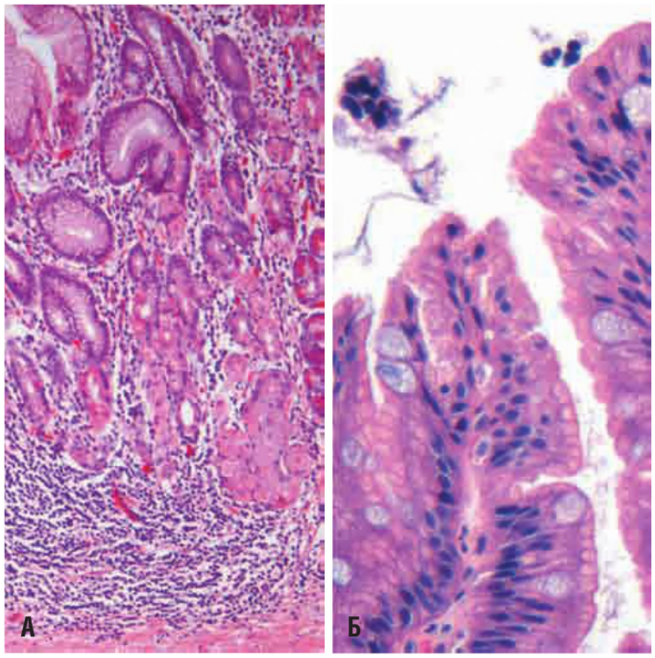


РИС. 17.13 Аутоиммунный гастрит. **(А)** Слизистая оболочка тела желудка с признаками выраженной воспалительной инфильтрации преимущественно лимфоцитами и атрофией желез (малое увеличение). **(Б)** Кишечная метаплазия, представленная бокаловидными клетками в покровно-ямочном эпителии желудка.

обычно диагностируют через много лет после его манифестации. Средний возраст пациентов к моменту постановки диагноза составляет 60 лет. Несколько чаще аутоиммунный гастрит выявляют у женщин.

Пернициозная анемия и аутоиммунный гастрит нередко сопровождаются другими аутоиммунными заболеваниями, например тиреоидитом Хашимото, сахарным диабетом типа I, болезнью Аддисона, первичной недостаточностью яичников, первичным гипопаратиреозом, болезнью Грейвса, витилиго, миастенией гравис, синдромом Ламберта–Итона.

Связь между аутоиммунным гастритом и перечисленными заболеваниями, а также конкордантность у некоторых монозиготных близнецов и наличие семейных случаев заболевания подтверждают генетическую предрасположенность к аутоиммунному гастриту. Около 20% родственников лиц с пернициозной анемией также имеют аутоиммунный гастрит, но он может протекать бессимптомно. Несмотря на четкую генетическую предрасположенность, аутоиммунный гастрит значительно отличается от других аутоиммунных заболеваний, поскольку только в некоторых случаях доказана его связь со специфическими аллелями HLA.

Клинические проявления аутоиммунного гастрита могут быть представлены симптомами пернициозной анемии [15]. Кроме того, дефицит витамина B_{12} может вызвать *атрофический глоссит* (язык становится гладким и приобретает ярко-красный цвет), а также эпителиальный мегалобластоз и диарею, возникающую вследствие нарушения всасывания. Дефицит витамина B_{12} может вызвать периферическую нейропатию, поражение спинного мозга и нарушение функции центральной нервной системы. Патологическими изменениями со стороны нервной системы могут быть демиелинизация, дегенерация аксонов и гибель нейронов. Самыми частыми проявлениями периферической нейропатии являются парестезии и онемение. Спинальные поражения иногда сопровождаются потерей вибрационной чувствительности и ориентации, сенсорной атаксией с положительным симптомом Ромберга, слабостью в конечностях, мышечными спазмами и появлением подошвенного рефлекса. Церебральные проявления варьируют от легких изменений личности и нарушения памяти до психоза. В отличие от пернициозной анемии неврологические нарушения при аутоиммунном гастрите не купируются после заместительной терапии витамином B_{12}.

РЕДКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Реактивная гастропатия. Это заболевание характеризуется фовеолярной гиперплазией, регенеративными изменениями желез и отеком собственной пластинки слизистой оболочки желудка, в которой могут определяться и немногочисленные нейтрофилы. Причинами реактивной гастропатии являются химическое повреждение, прием НПВС, рефлюкс желчи и травма слизистой оболочки вследствие ее пролапса. Важно отметить, что реактивная гастропатия и рефлюкс желчи часто развиваются после операций на желудке с наложением анастомоза в обход пилорического отдела. Повреждение антрального отдела желудка приводит к появлению характерного признака — *расширения сосудов антрального отдела желудка*. При эндоскопическом исследовании определяются продольные полоски отечной красноватой слизистой оболочки, чередующиеся с участками бледной, минимально поврежденной слизистой оболочки («арбузный желудок»). Гистологически в слизистой оболочке антрального отдела желудка определяются признаки реактивной гастропатии с расширенными капиллярами, содержащими фибриновые тромбы [16].

Эозинофильный гастрит. При этой форме гастрита повреждение слизистой оболочки сопровождается ее выраженной эозинофильной инфильтрацией с вовлечением мышечной пластинки, особенно в антральном и пилорическом отделах. Аналогичное поражение с эозинофилией периферической крови и повышением концентрации IgE в сыворотке часто наблюдается и в других отделах ЖКТ. Одна из причин развития эозинофильного гастрита — аллергические реакции. У младенцев аллергенами являются коровье молоко и соевый белок, у детей старшего возраста и взрослых самые частые аллергены — лекарственные препараты. Эозинофильный гастрит также может развиться при некоторых коллагенозах, например системной склеродермии и полимиозите. Причинами эозинофильного гастрита могут быть паразитарные инфекции и инфекция *H. pylori*.

Лимфоцитарный гастрит. Это заболевание наблюдается преимущественно у женщин и проявляется такими неспецифическими симптомами, как боль в животе, анорексия, тошнота и рвота. Причина заболевания неизвестна, однако почти в 40% наблюдений оно сочетается с целиакией (*см.* далее), что позволяет предположить иммуноопосредованный механизм развития. На основании типичной эндоскопической картины (утолщенные желудочные складки, покрытые мелкими узелками с центральными афтозными язвами) лимфоцитарный гастрит также называют *вариолиформным* (*оспоподобным*) *гастритом* [17]. В большинстве наблюдений поражены все отделы желудка, лишь иногда заболевание ограничено телом желудка. При гистологическом исследовании в покровно-ямочном эпителии определяют многочисленные внутриэпителиальные Т-лимфоциты, главным образом CD8+.

Гранулематозный гастрит. Этот термин является описательным, его используют в отношении любого гастрита, который сопровождается развитием гранулем или скоплением в слизистой оболочке гистиоцитов (тканевых макрофагов). К гранулематозному гастриту относится группа заболеваний с разнообразными клиническими и морфологическими признаками. Для постановки диагноза необходимо сопоставление клинических, эндоскопических, серологических данных, а также результатов лучевых методов исследования. У жителей западных стран самая частая специфическая причина гранулематозного гастрита — поражение желудка при болезни Крона [18]. Второй по частоте причиной является саркоидоз, реже — различные инфекции, включая вызванные микобактериями, грибами, цитомегаловирусом и *H. pylori*. Наряду с гранулемами,

стенозом и ригидностью антрального отдела желудка может развиться вторичное трансмуральное гранулематозное воспаление.

ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Язвенная болезнь

Язвенная болезнь в большинстве случаев связана с гиперацидным хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом, который имеют 85–100% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и 65% — с язвой желудка. Присутствие хронического гастрита помогает отличить пептические язвы от острого эрозивного гастрита и стрессовых язв (при последних состояниях прилегающая слизистая оболочка не изменена). Язвенная болезнь может развиться в любом отделе ЖКТ, подвергающемся воздействию желудочного сока, но чаще она поражает антральный отдел желудка и начальный отдел двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь также может поражать пищевод в результате ГЭРБ и при секреции соляной кислоты клетками эктопической слизистой оболочки желудка. Наличие слизистой оболочки желудка в дивертикуле Меккеля может привести к развитию в нем пептической язвы.

Эпидемиология. Язвенная болезнь занимает 4-е место по частоте среди всех заболеваний органов ЖКТ [19]. В США риск развития язвы в течение жизни составляет ≈ 10% для мужчин и ≈ 4% для женщин, при этом у женщин заболевание наблюдается обычно во время или после менопаузы. В США язвенной болезнью страдают более 300 млн человек. Ежегодно в лечении этого заболевания нуждаются более 3 млн человек, 190 тыс. из них госпитализируют, 5000 человек умирают [19].

Патогенез. За развитие язвенной болезни отвечает дисбаланс между повреждающими факторами и факторами защиты слизистой оболочки, как и при хроническом гастрите, т.е. язвенная болезнь обычно развивается на фоне хронического гастрита. Причины, по которым у некоторых людей развивается только хронический гастрит, а у других — язвенная болезнь, изучены недостаточно.

Двумя основными причинами язвенной болезни, нарушающими защитные механизмы слизистой оболочки, являются инфекция *H. pylori* и прием НПВС. *H. pylori* инфицированы более 70% лиц с язвенной болезнью, однако менее чем у 20% из них развивается пептическая язва. Возможно, это обусловлено особенностями организма-хозяина и штаммов *H. pylori*.

Причинами гиперацидности желудочного сока, которая запускает язвенную болезнь, могут быть инфекция *H. pylori*, гиперплазия париетальных клеток, избыточная секреция соляной кислоты в результате повышенного выделения гастрина из-за нарушения механизмов защиты. Например, причиной *синдрома Золлингера–Эллисона*, при котором в желудке, двенадцатиперстной кишке и даже тощей кишке присутствуют множественные пептические язвы, является неконтролируемая секреция гастрина опухолью, что приводит к чрезмерной продукции соляной кислоты. Другие предрасполагающие факторы развития пептической язвы: длительный прием НПВС, который вызывает прямое химическое повреждение слизистой оболочки и подавляет синтез простагландинов, необходимых для защиты слизистой; курение, нарушающее кровоток в слизистой оболочке и ее заживление; лечение высокими дозами кортикостероидов, которые подавляют синтез простагландинов и нарушают заживление. Язвы двенадцатиперстной кишки чаще возникают у лиц с алкогольным циррозом печени, хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью и гиперпаратиреозом. При последних двух состояниях гиперкальциемия стимулирует выработку гастрина и таким образом увеличивает секрецию соляной кислоты. Наконец, эндогенный или экзогенный психологический стресс тоже может привести к повышению секреции соляной кислоты.

Морфология. Пептические язвы в 4 раза чаще развиваются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, чем в желудке. *Пептические язвы двенадцатиперстной кишки* обычно расположены на несколько сантиметров дистальнее клапана привратника на передней стенке двенадцатиперстной кишки. *Пептические язвы желудка* располагаются преимущественно вдоль малой кривизны на границе тела желудка и его антрального отдела.

Более чем у 80% пациентов развиваются одиночные пептические язвы. Образования менее 0,3 см в диаметре, как правило, являются поверхностными, тогда как поражения более 0,6 см в диаметре — более глубокие. Классическая пептическая язва имеет вид округлого или овального, четко очерченного дефекта слизистой оболочки (рис. 17.14А). Слизистая оболочка краев дефекта может слегка нависать над его дном, особенно с краниальной стороны, однако обычно находится на одном уровне с окружающей слизистой оболочкой. Приподнятые края более характерны для злокачественных опухолей. Язва может проникать до мышечного слоя стенки желудка или распространяться до поджелудочной железы, сальника или печени. На серозной оболочке желудка часто определяются кровоизлияния и отложения фибрина. Перфорация язвы в брюшную полость является неотложным хирургическим состоянием и может быть диагностирована по наличию свободного газа под диафрагмой на рентгенограммах брюшной полости в прямой проекции.

Дно пептических язв в результате переваривания экссудата гладкое и чистое, с хорошо различимыми кровеносными сосудами. В активных язвах дно может быть покрыто тонким слоем тканевого детрита с примесью фибрина, под которым находится воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно нейтрофилами. Под ним располагается слой незрелой грануляционной ткани с многочисленными мононуклеарными клетками. Дно некротической язвы образует плотная волокнистая соединительная или грануляционная ткань (*см.* рис. 17.14Б). Сосуды в области рубца обычно имеют утолщенные стенки и иногда тромбированы. Продолжительное кровотечение из сосудов в области дна язвы опасно жизнеугрожающей кровопотерей. Рубец может захватить всю толщу стенки желудка с образованием радиально расходящихся от него складок.

Размер и расположение доброкачественных и злокачественных язв сходны, однако макроскопические признаки хронических пептических язв обычно позво-

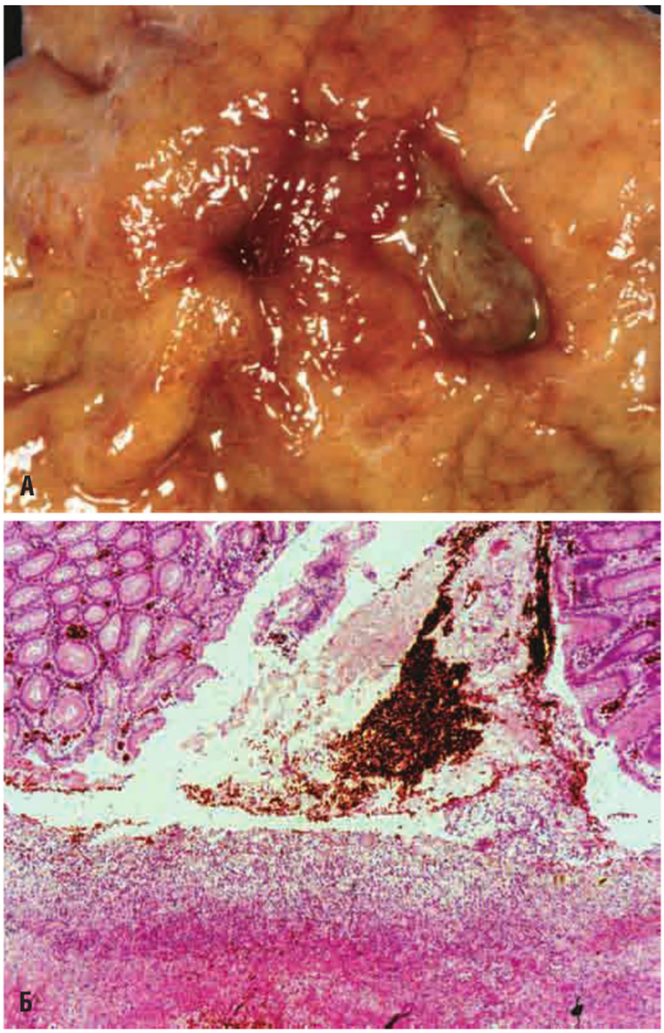


РИС. 17.14 Перфорация желудка у пациента с рентгенологическими признаками скопления газа под диафрагмой. **(А)** Дефект слизистой оболочки с чистым дном. **(Б)** Дно некротической язвы представлено грануляционной тканью.

ляют отличить их от злокачественных. Трансформация пептических язв в злокачественные происходит крайне редко. Наблюдения такого перерождения — это, вероятно, случаи, когда новообразование, считавшееся доброкачественным, на самом деле изначально было карциномой, которая подверглась изъязвлению.

Клинические признаки. Пептические язвы — хронические, рецидивирующие поражения, редко приводящие к смерти. Они могут быть у молодых людей, но чаще их диагностируют у лиц среднего и пожилого возраста без типичных предшествующих состояний. После нескольких недель и месяцев активного заболевания под воздействием лечения или без него может произойти заживление, однако склонность к развитию пептических язв остается. В большинстве случаев пациенты с пептическими язвами вынуждены обратиться за медицинской помощью, поскольку испытывают *жжение в эпигастрии* или *постоянную ноющую боль*. У значительного количества пациентов заболевание манифестирует такими осложнениями, как *железодефицитная анемия, кровотечение, перфорация*. Боль обычно начинается спустя 1–3 час после еды, усиливается ночью (так называемые *голодные боли*) и купируется раствором соды и приемом пищи. Дополнительными симптомами заболевания являются тошнота, рвота, метеоризм, отрыжка и выраженное снижение массы тела. При пенетрации язв боль иногда иррадиирует в спину, левый верхний квадрант живота или грудную клетку, в последнем случае боль ошибочно принимают за стенокардию.

Современная терапия язвенной болезни направлена на эрадикацию *H. pylori* и нейтрализацию соляной кислоты, прежде всего ингибиторами протонной помпы или антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов [20]. Раньше для лечения язвенной болезни проводили различные хирургические вмешательства, включая антрэктомию для удаления гастринпродуцирующих клеток и ваготомию для устранения стимулирующего секрецию соляной кислоты эффекта, опосредованного блуждающим нервом. Использование ингибиторов протонной помпы и средств эрадикации *H. pylori* заметно снизило необходимость хирургического вмешательства, которое в основном теперь применяют для лечения кровоточащих или прободных пептических язв.

Атрофия слизистой оболочки и кишечная метаплазия

Длительный хронический гастрит с вовлечением тела и дна желудка в конечном счете может привести к почти полному исчезновению париетальных клеток, что может сочетаться с кишечной метаплазией и сопровождаться высоким риском развития аденокарциномы желудка. Самый высокий риск развития аденокарциномы наблюдается при аутоиммунном гастрите. Это может быть обусловлено тем, что ахлоргидрия при атрофии слизистой оболочки способствует чрезмерному росту бактерий, продуцирующих канцерогенные нитрозамины. Кишечная метаплазия также наблюдается при хроническом хеликобактер-ассоциированном гастрите, но может регрессировать после эрадикации микроорганизмов.

Дисплазия

При хроническом гастрите эпителий слизистой оболочки желудка повреждается под воздействием провоспалительных свободных радикалов и пролиферирует. Со временем комплексное воздействие стрессорных факторов может привести к накоплению генетических повреждений, что в дальнейшем проявится развитием карциномы. Преинвазивное поражение *in situ* может быть распознано гистологически как *дисплазия*. Морфологическими признаками дисплазии являются гиперхромия, изменение размеров, формы и ориентации эпителиальных клеток, наличие в них крупнозернистого хроматина и увеличенных ядер. Различие между *дисплазией* и *изменениями эпителия при регенерации* — наличие активного воспаления, что является ключевым отличием для патолога, поскольку усиленная пролиферация эпителия и фигуры митоза

выражены при обоих состояниях. Кроме того, эпителиальные клетки созревают по мере их продвижения к поверхности слизистой оболочки, тогда как при дисплазии наблюдается их цитологическая незрелость.

Кистозный гастрит

Кистозный гастрит связан с чрезмерной реактивной пролиферацией эпителия, сопровождающейся образованием кист с эпителиальной выстилкой. Кисты могут локализоваться в подслизистом слое (*полипозный кистозный гастрит*) или в более глубоких слоях стенки желудка (*глубокий кистозный гастрит*). Поскольку полипозный кистозный гастрит часто наблюдается на фоне хронического гастрита и после частичной гастрэктомии, считают, что полипозный кистозный гастрит является травма-индуцированным состоянием. Однако причины развития эпителиальных кист в глубоких слоях стенки желудка не ясны. Регенеративные изменения эпителиальных клеток в таких кистах бывают значительными, вследствие чего кистозный гастрит может напоминать инвазивную аденокарциному.

Гипертрофическая гастропатия

Гипертрофическая гастропатия — редкое заболевание, характеризующееся гигантским мозговидным увеличением желудочных складок вследствие гиперплазии эпителия без воспаления. Развитие гипертрофической гастропатии связано с избыточным высвобождением факторов роста. Наиболее хорошо изученными примерами гипертрофической гастропатии являются болезнь Менетрие и синдром Золлингера–Эллисона, морфологические признаки которых сопоставлены с другими пролиферативными изменениями в желудке в табл. 17.4.

БОЛЕЗНЬ МЕНЕТРИЕ

Болезнь Менетрие — это редкое заболевание, вызываемое чрезмерной секрецией TGF-α [21]. Заболевание характеризуется диффузной гиперплазией фовеолярного эпителия тела и дна желудка, а также гипопротеинемией, обусловленной энтеропатией с потерей белка. Часто отмечаются вторичные симптомы — снижение массы тела, диарея и периферические отеки. Симптомы и признаки болезни Менетрие у детей сходны с таковыми у взрослых, однако у детей заболевание развивается часто после респираторной инфекции и обычно самокупируется. У взрослых с болезнью Менетрие повышен риск развития аденокарциномы желудка.

Морфология. Болезнь Менетрие характеризуется неравномерным увеличением желудочных складок. Некоторые участки имеют вид полипов. Увеличенные складки обнаруживаются в теле и дне желудка (рис. 17.15A), но антральный отдел обычно не изменен. При гистологическом исследовании наиболее характерным признаком является гиперплазия слизеобразующих фовеолярных клеток. Железы удлинены, имеют штопорообразный вид и часто кистозно расширены (*см.*

ТАБЛИЦА 17.4 Сравнительные характеристики некоторых заболеваний желудка

Признак	Болезнь Менетрие (у взрослых)	Синдром Золлингера-Эллисона	Воспалительные и гиперпластические полипы	Кистозный гастрит	Полипы фундальных желез	Аденомы желудка
Средний возраст пациента (годы)	30–60	50	50–60	Различный	50	50–60
Локализация	Тело и дно	Дно	Антральный отдел > тело	Тело	Тело и дно	Антральный отдел > тело
Тип клеток	Муцинозные	Париетальные > муцинозные, эндокринные	Муцинозные	Муцинозные, выстилающие кисты	Париетальные и главные	Диспластические, кишечные
Воспалительный инфильтрат	Ограниченный, лимфоциты	Нейтрофилы	Нейтрофилы и лимфоциты	Нейтрофилы и лимфоциты	Отсутствует	Различный
Симптомы	Гипопротеинемия, потеря массы тела, диарея	Пептические язвы	Хронический гастрит	Хронический гастрит	Тошнота или отсутствуют	Хронический гастрит
Факторы риска	Отсутствуют	Множественная эндокринная неоплазия	Хронический гастрит, *Helicobacter pylori*	Травма, предшествующая операция	Ингибиторы протонной помпы, наследственный аденоматозный полипоз	Хронический гастрит, атрофия, кишечная метаплазия
Связь с аденокарциномой	Есть	Нет	Редко	Нет	Нет	Часто

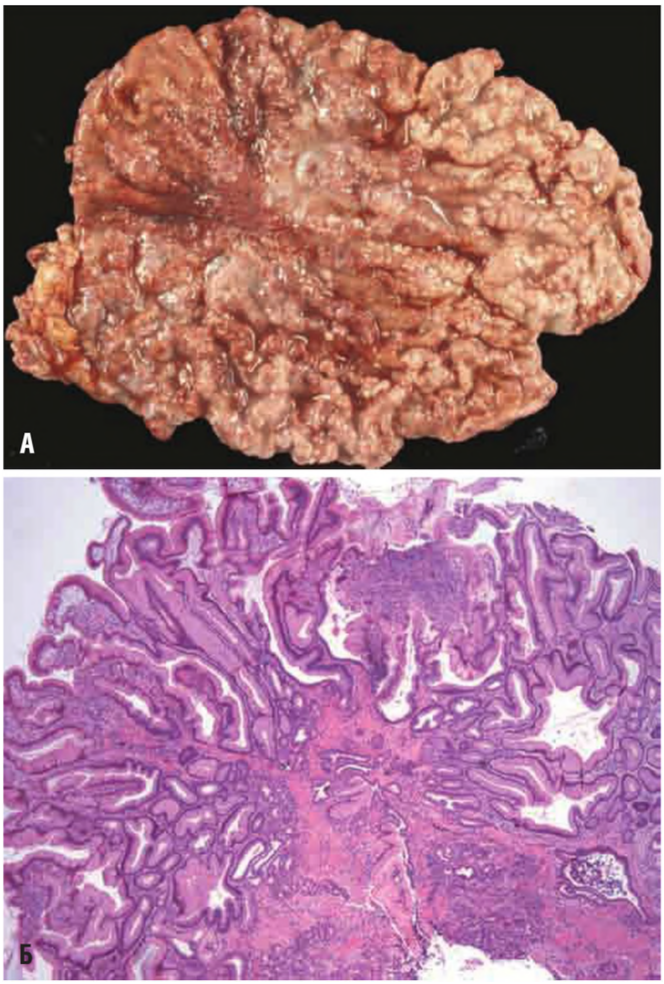


РИС. 17.15 Болезнь Менетрие. **(А)** Выраженная гипертрофия складок желудка. **(Б)** Гиперплазия покровно-ямочного эпителия с удлиненными и кистозно расширенными железами [предоставлено M. Kay Washington, Vanderbilt University, Nashville, TN].

рис. 17.15Б). Воспаление обычно слабо выражено, но в некоторых случаях отмечается внутриэпителиальный лимфоцитоз. Типичной является диффузная или очаговая атрофия желез, выявляемая по гипоплазии париетальных и главных клеток.

Лечение болезни Менетрие является заместительным и заключается во внутривенном введении альбумина и дополнительного парентерального питания. В тяжелых случаях может быть выполнена гастрэктомия. В настоящее время большие надежды возлагают на препараты, блокирующие TGF-α-опосредованную активацию EGFR [22].

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА–ЭЛЛИСОНА

Синдром Золлингера–Эллисона вызывают *гастриномы* (опухоли, секретирующие гастрин), которые наиболее часто обнаруживают в тонкой кишке или поджелудочной железе. У пациентов нередко развиваются язвы двенадцатиперстной кишки или хроническая диарея. Отчетливо видимое двукратное увеличение толщины кислотопродуцирующей слизистой оболочки желудка обусловлено увеличением количества париетальных клеток в 5 раз. Гастрин также индуцирует гиперплазию слизеобразующих шеечных клеток, гиперпродукцию муцина и пролиферацию эндокринных клеток в кислотопродуцирующей слизистой оболочке. В некоторых случаях эндокринные клетки могут формировать мелкие диспластические узелки или, реже, истинные карциноидные опухоли.

Лечение пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона заключается в блокировании гиперсекреции соляной кислоты, что достигается практически во всех случаях назначением ингибиторов протонной помпы или высоких доз антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов. Подавление выработки соляной кислоты способствует заживлению пептических язв и предотвращает перфорацию желудка. Это позволяет сфокусироваться на своевременном лечении гастриномы, что становится основным фактором длительного выживания.

Хотя гастриномы растут медленно, в 60–90% случаях они являются злокачественными. У 75% пациентов гастриномы развиваются спорадически. В этом случае опухоли обычно одиночные и могут быть удалены хирургическим путем. У остальных пациентов с гастриномами присутствует синдром множественной эндокринной неоплазии I типа. У таких больных часто выявляют множественные опухоли или метастазы. В данном случае эффективным может стать лечение аналогами соматостатина [23]. Выявлять опухоли в клинике помогают сцинтиграфия и эндоскопия.

Полипы и опухоли желудка

Полипы (образования, выступающие над поверхностью прилегающей слизистой оболочки) выявляются в 5% эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ. Полипы могут образоваться в результате гиперплазии эпителиальных или стромальных клеток, воспаления, эктопии, опухолевого роста. В данном разделе рассмотрим только наиболее часто встречающиеся типы полипов (о полипах Пейтца–Егерса и ювенильных полипах *см.* далее), а также опухоли желудка, включающие *аденокарциномы, лимфомы, карциноидные* и *стромальные опухоли*.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИПЫ И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОЛИПЫ

Почти 75% всех полипов являются *воспалительными* или *гиперпластическими*. Чаще они наблюдаются у лиц в возрасте 50–60 лет. Эти полипы обычно развиваются на фоне хронического гастрита, который инициирует повреждение слизистой оболочки и реактивную гиперплазию, приводящие к росту полипа. У лиц с хеликобактер-ассоциированным гастритом после успешной эрадикации возбудителя полипы могут регрессировать. Риск дисплазии коррелирует с размером полипа, поэтому полипы, размер которых превышает 1,5 см, следует резецировать и направить на гистологическое исследование.

Морфология. Большинство воспалительных и гиперпластических полипов имеют диаметр менее 1 см и часто бывают множественными, особенно у лиц с атрофическим гастритом. Эти полипы овоидной формы, с гладкой поверхностью, несмотря на частое наличие эрозий. Микроскопически определяются кистозно расширенные, неровные и удлиненные фовеолярные железы (рис. 17.16А). Собственная пластинка слизистой оболочки желудка обычно отечна, с острой или хронической воспалительной инфильтрацией разной степени. Часто определяются язвенные дефекты покровного эпителия (*см.* рис. 17.16Б).

ПОЛИПЫ ФУНДАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Полипы фундальных желез могут быть спорадическими или наследственными (*наследственный аденоматозный полипоз*, НАП). Распространенность полипов фундальных желез в последние годы заметно увеличилась вследствие активного использования препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Причиной, вероятно, является увеличение секреции гастрина в ответ на снижение кислотности желудочного сока с последующей гиперплазией желез. Такие полипы в 5 раз чаще наблюдают у женщин, обычно в возрасте около 50 лет. Полипы фундальных желез могут быть бессимптомными или проявляться тошнотой, рвотой, болями в эпигастральной области.

Морфология. Полипы фундальных желез локализуются в теле и дне желудка и являются четко очерченными образованиями с гладкой поверхностью. Они могут быть единичными или множественными и представляют собой кистозно расширенные неровные железы, выстланные уплощенными париетальными и главными клетками. Воспалительные изменения обычно отсутствуют или выражены слабо (*см.* рис. 17.16В).

АДЕНОМА

Аденомы желудка составляют ≈ 10% всех полипов желудка (*см.* табл. 17.4). С возрастом частота аденом желудка увеличивается [24], при этом отмечается значительная вариабельность в различных популяциях, соответствующая заболеваемости аденокарциномой желудка. Возраст пациентов с аденомой желудка обычно 50–60 лет, мужчины болеют в 3 раза чаще женщин. Заболеваемость аденомами желудка выше среди лиц с НАП. Подобно другим формам дисплазии желудка, аденомы желудка почти всегда развиваются на фоне хронического атрофического гастрита с кишечной метаплазией. Риск развития аденокарциномы в аденоме желудка зависит от размера образования: особенно высок риск трансформации при аденоме более 2 см. Аденокарциному выявляют в ≈ 30% аденом [24].

Морфология. Аденомы желудка обычно являются одиночными образованиями диаметром менее 2 см. Чаще они локализуются в антральном отделе. Большинство аденом желудка представлены цилиндрическим эпителием кишечного типа. По определению, все аденомы ЖКТ характеризуются *дисплазией эпителия* (*см.* рис. 17.16Г), которая может быть *низкой* или *высокой степени*. В обоих случаях при дисплазии наблюдаются удлинение, гиперхромия и увеличение размеров ядер эпителиальных клеток, а также уплотнение и псевдостратификация эпителия. Дисплазия высокой степени характеризуется более тяжелой цитологической атипией и нарушенной структурой, включая почкование желез, наличие криброзных структур («железа в железе») [25].

АДЕНОКАРЦИНОМА

Аденокарцинома — самая частая (более 90%) злокачественная опухоль желудка. Ранние симптомы аденокарциномы — диспепсия, дисфагия и тошнота (как при хроническом гастрите). Аденокарциномы обычно обнаруживают на поздних стадиях, когда появляются такие симптомы, как снижение массы тела, анорексия, изменение режима дефекации, анемия, кровотечение, и возникает необходимость углубленного диагностического обследования.

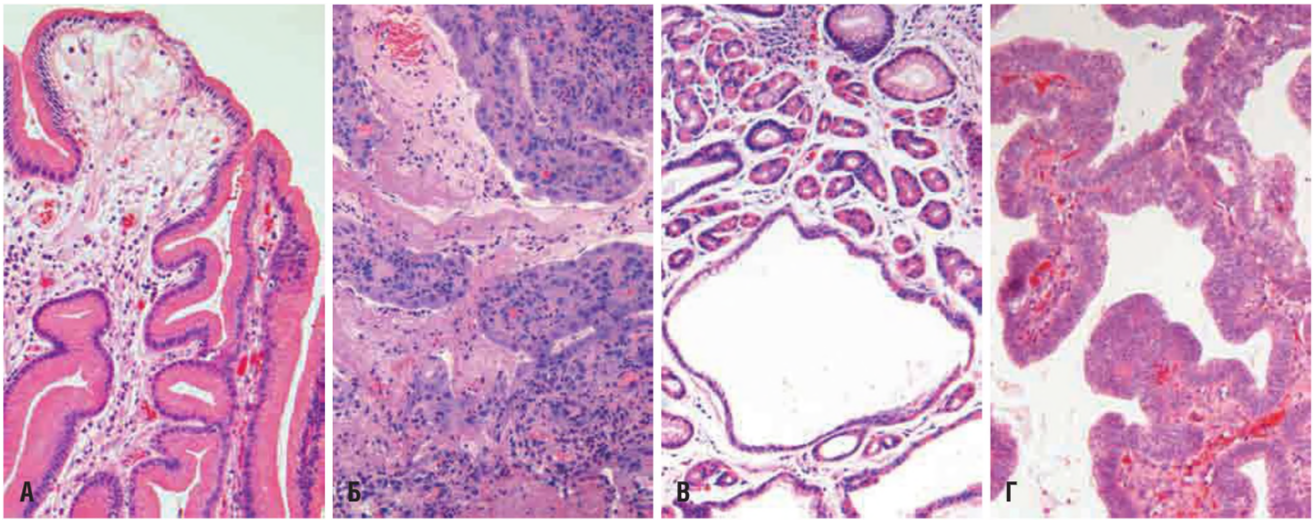


РИС. 17.16 Полипы желудка. **(А)** Гиперпластический полип с удлиненными фовеолярными железами. **(Б)** Гиперпластический полип с изъязвлением. **(В)** Полип фундальных желез желудка представлен кистозно расширенными железами, выстланными париетальными, главными и ямочными клетками. **(Г)** Аденома желудка с дисплазией эпителия.

Эпидемиология. Заболеваемость широко варьирует в зависимости от региона. В Японии, Чили, Коста-Рике и странах Восточной Европы заболеваемость в 20 раз выше, чем в Северной Америке, Северной Европе, Африке и Юго-Восточной Азии. Массовый эндоскопический скрининг в регионах с высокой заболеваемостью, например в Японии, позволяет в 35% случаев выявлять *рак желудка на ранней стадии*, когда опухоль ограничена слизистой оболочкой и подслизистым слоем. К сожалению, массовый скрининг в регионах с низкой заболеваемостью нерентабелен. Так, в США и странах Северной Европы лишь в 20% случаев аденокарциному выявляют на ранних стадиях.

В США в XX в. частота рака желудка снизилась более чем на 85% [26]. В 1930 г. аденокарцинома желудка была самой частой причиной смерти от онкологических заболеваний как в США, так и во всем мире, однако в настоящее время в США аденокарцинома желудка является причиной менее чем 2,5% летальных исходов от онкологических заболеваний. Аналогичное снижение отмечено и во многих других западных странах. Это позволяет предположить, что большую роль играют факторы окружающей среды и диета [26]. Подтверждает это предположение и тот факт, что у мигрантов, переехавших из областей с высоким риском развития рака желудка в области с низким риском, частота злокачественной опухоли желудка во втором поколении сходна с таковой на новом месте жительства.

Одним из возможных объяснений снижения заболеваемости аденокарциномой желудка является уменьшение в связи с использованием холодильников потребления в пищу соленых и копченых продуктов с канцерогенами, имеющими в своем составе N-нитрозокомпозиты и бензопирены (соль и копчение используют для увеличения сроков хранения продуктов). Кроме того, увеличение потребления зеленых листовых овощей и цитрусовых, содержащих антиоксиданты (витамин С, витамин Е и бета-каротин), положительно влияет на снижение риска развития аденокарциномы желудка.

Аденокарцинома желудка чаще развивается в популяциях с низким социально-экономическим уровнем и у лиц с мультифокальной атрофией слизистой оболочки и кишечной метаплазией. Язвенная болезнь не влияет на риск развития рака желудка, но у пациентов, которым была выполнена частичная гастрэктомия по поводу язвенной болезни, риск развития рака в оставшейся части желудка несколько повышен из-за гипохлоргидрии, рефлюкса желчи и хронического гастрита.

Несмотря на то что общая заболеваемость аденокарциномой желудка снижается, заболеваемость *раком кардиального отдела желудка* увеличивается. Это, вероятно, связано с развитием пищевода Барретта, повышением заболеваемости хронической ГЭРБ и ожирением [10]. Аденокарцинома дистального отдела пищевода и аденокарцинома кардиального отдела желудка предположительно имеют одинаковый патогенез и сходные морфологию, клиническое течение и ответ на терапию [27–29].

Патогенез. В большинстве случаев рак желудка не является наследственным, однако изучение мутаций, обнаруженных при наследственном раке желудка, вносит большой вклад в понимание механизмов канцерогенеза при спорадическом заболевании. Зародышевая мутация гена *CDH1*, который кодирует синтез Е-кадгерина (белка, участвующего в межклеточной адгезии эпителиальных клеток), наблюдается при наследственном раке желудка, обычно диффузного типа. Мутации *CDH1* определяются только в ≈ 50% случаев спорадического диффузного рака желудка, хотя в оставшихся наблюдениях экспрессия Е-кадгерина тоже значительно снижена, но вследствие метилирования промотора *CDH1*. Таким образом, утрата функции Е-кадгерина, вероятно, является ключевым этапом в развитии диффузного рака желудка. Необходимо отметить, что мутации *CDH1* также часто выявляются в спорадических и наследственных дольковых карциномах молочной железы, которые также представлены инфильтратами из одиночных клеток, а у лиц с мутациями *BRCA2* повышен риск развития диффузного рака желудка.

У лиц с НАП, особенно у жителей Японии, повышен риск развития рака желудка кишечного типа, а не диффузного. Этот факт подтверждает наличие взаимосвязи между геномом и факторами окружающей среды, поскольку риск развития рака желудка у лиц с НАП, проживающих в областях с низкой заболеваемостью раком желудка, повышен в меньшей степени. Мутации гена, кодирующего β-катенин (белок, связанный и с Е-кадгерином, и с геном *APC*), а также микросателлитная нестабильность (*см.* далее) и гиперметилирование некоторых генов, включая *TGF-β-R2, BAX, IGFRII* и *p16/INK4a*, описаны в спорадических наблюдениях рака желудка кишечного типа.

Некоторые варианты провоспалительных генов и генов иммунного ответа, в т.ч. генов, кодирующих IL-1β, TNF, IL-10, IL-8 и *Toll*-подобный рецептор (TLR) 4, связаны с повышенным риском развития рака желудка на фоне инфекции *H. pylori*, а мутации *p53* присутствуют в большинстве наблюдений спорадического рака желудка обоих гистологических типов. Таким образом, несмотря на то что специфическая последовательность событий еще не установлена, ясно, что малигнизацию стимулирует хроническое воспаление. Другие взаимосвязи между хроническим воспалением и раком обсуждены в главе 7.

Морфология. Аденокарциномы желудка классифицируют по их локализации в желудке и, что важнее, по их макроскопической и гистологической картине. Большинство аденокарцином желудка локализуются в антральном отделе, причем малая кривизна тела желудка вовлекается чаще, чем большая [28]. Опухоли *кишечного типа* обычно большого размера (рис. 17.17А) и представлены железистыми структурами (рис. 17.18А), тогда как опухоли *с диффузным инфильтративным ростом* (*см.* рис. 17.17Б) чаще представлены перстневидными клетками (*см.* рис. 17.18Б). Аденокарциномы кишечного типа могут прорастать в стенку желудка, но обычно они представляют собой либо экзофитно растущую, либо изъязвленную опухоль. В апикальной части опухолевых клеток часто присутствуют слизьсо-

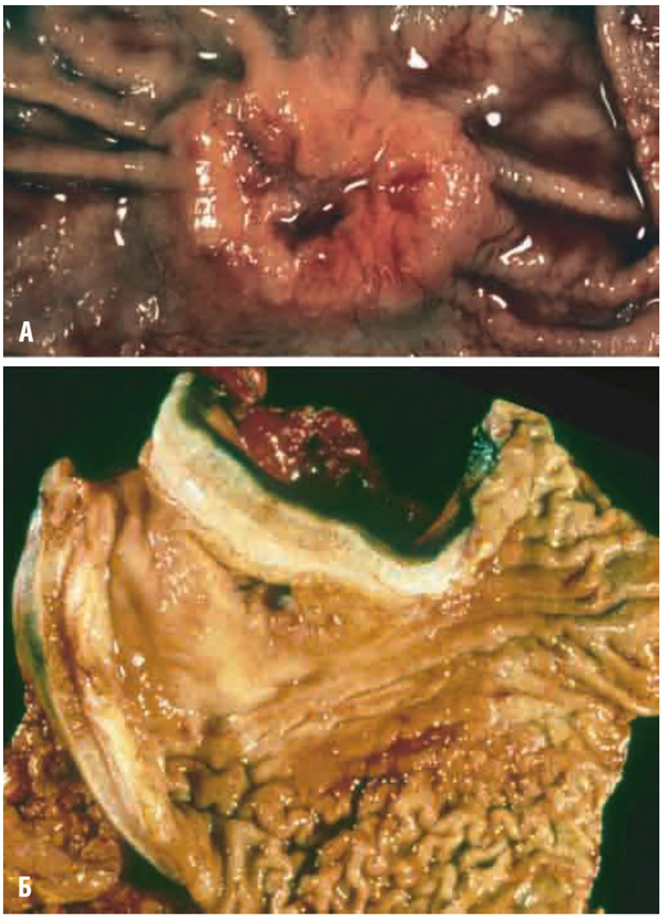


РИС. 17.17 Аденокарцинома желудка. **(А)** Аденокарцинома кишечного типа представляет собой большую, экзофитно растущую опухоль с приподнятыми краями и центральным язвенным дефектом. Сравните с пептической язвой на рис. 17.14А. **(Б)** Диффузный рак желудка. Стенка желудка заметно утолщена, а складки желудка частично сглажены.

держащие вакуоли, а в просвете желез — большое количество слизи. Напротив, диффузный рак желудка обычно состоит из отдельно лежащих клеток, не формирующих железистые структуры, но содержащих крупные, заполненные слизью вакуоли, которые увеличивают объем цитоплазмы и оттесняют ядро к периферии (*перстневидно-клеточный рак*). Такие клетки распространяются в слизистой оболочке и стенке желудка поодиночке или мелкими скоплениями, в результате при малом увеличении опухолевые клетки легко спутать с клетками воспаления, например с макрофагами. При любом типе злокачественной опухоли желудка выделение внеклеточной слизи может привести к ее скоплению и расслоению стенки желудка.

Диффузную злокачественную опухоль часто трудно обнаружить, однако инфильтративный рост опухоли приводит к *десмопластической* реакции стромы, что вызывает утолщение стенки желудка. Это является ценным диагностическим признаком. При наличии обширных участков инфильтрации происходит диффузное сглаживание складок желудка, а его стенка становится ригидной (так называемый *пластический линит*, макроскопическая картина «бурдюка») (*см.* рис. 17.17Б). Метастазы в желудок опухоли молочной железы или легкого могут проявляться аналогичным образом.

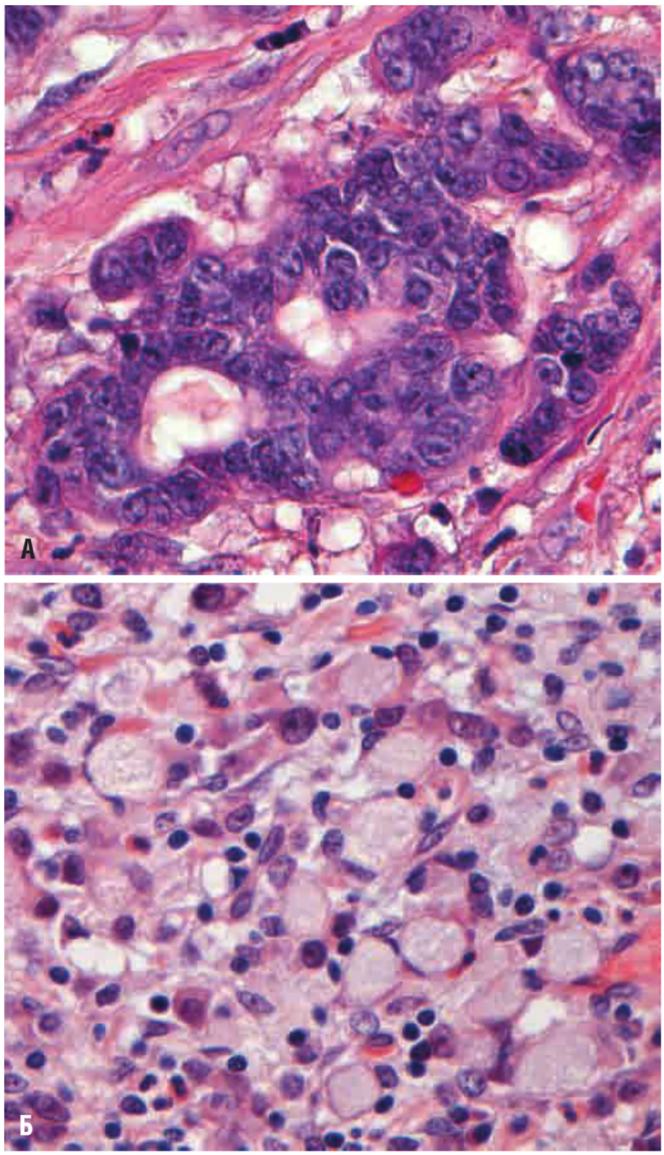


РИС. 17.18 Аденокарцинома желудка. **(А)** Аденокарцинома кишечного типа из цилиндрических клеток, формирующих железистые структуры, с инфильтративным типом роста и десмопластической реакцией окружающей стромы. **(Б)** Перстневидные клетки идентифицируют по крупным цитоплазматическим вакуолям, содержащим слизь, и смещенным к периферии серповидным ядрам.

Клинические признаки. В регионах с высокой заболеваемостью преобладает рак желудка кишечного типа, который развивается на фоне предраковых состояний — плоской дисплазии и аденомы. Средний возраст пациентов составляет 55 лет, соотношение между мужчинами и женщинами — 2 : 1. Заболеваемость диффузным раком желудка во всех странах приблизительно одинакова, при этом предраковых состояний не существует. В структуре заболеваемости половых различий не наблюдается. Важно отметить, что происходит заметное снижение заболеваемости раком желудка кишечного типа, связанного с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией. Таким образом, в целом заболеваемость раком желудка кишечного и диффузного типов в настоящее время практически одинакова.

Самыми важными прогностическими факторами являются глубина инвазии, поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза [30]. На поздних стадиях карциному желудка можно заподозрить по наличию метастазов в надключичном сторожевом лимфатическом узле (*узле Вирхова*).

Опухоли желудка также могут метастазировать в околопупочную область с формированием подкожного образования — *узелка Мэри Джозеф* (назван по имени медицинской сестры, которая первой обратила внимание на это образование как признак неблагоприятного исхода).

Характерна инвазия опухоли в двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу и забрюшинное пространство. В таких случаях лечение обычно ограничивается химиотерапией или лучевой терапией и паллиативными вмешательствами. Однако, когда это возможно, методом выбора в лечении аденокарциномы желудка является резекция.

У пациентов с раком желудка, выявленным на ранней стадии, 5-летняя выживаемость после резекции может достигать 90%, даже при наличии метастазов в лимфатических узлах. У пациентов с раком желудка, выявленным на поздней стадии, 5-летняя выживаемость во всем мире не превышает 20% [28]. В США в большинстве случаев рак желудка выявляют на поздних стадиях, а общая 5-летняя выживаемость составляет менее 30% [28, 31].

ЛИМФОМА

Экстранодальные лимфомы могут развиться в любой ткани, но чаще они поражают органы ЖКТ, особенно желудок. У пациентов после трансплантации аллогенного костного мозга и внутренних органов преимущественным местом локализации EBV-положительных В-клеточных лимфопролиферативных новообразований является кишечник [32], поскольку пероральный прием иммуносупрессоров (например, циклоспоринов) подавляет Т-клетки, особенно в кишечнике, где происходит всасывание этих препаратов. Около 5% всех злокачественных опухолей желудка — первичные лимфомы. Самыми частыми из них являются вялотекущие экстранодальные В-клеточные лимфомы из клеток маргинальной зоны — MALT-лимфомы [33]. MALT-лимфомы и диффузные В-крупноклеточные лимфомы (вторые по частоте первичные лимфомы органов ЖКТ) подробно описаны в главе 13.

Патогенез. MALT-лимфомы обычно развиваются в участках хронического воспаления. В ЖКТ они могут возникать в местах расположения лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, например в пейеровых бляшках тонкой кишки, но чаще локализуются в участках, которые в норме лишены организованной лимфоидной ткани. Самой частой причиной пролимфоматозного воспаления в желудке является хроническая инфекция *H. pylori*, связь с которой обнаруживается в большинстве наблюдений MALT-лимфом желудка [34]. Как и другие лимфомы низкой степени злокачественности, MALT-лимфомы могут трансформироваться в более агрессивные опухоли, которые гистологически идентичны диффузным В-крупноклеточным лимфомам.

Самым очевидным доказательством взаимосвязи между хеликобактер-ассоциированным гастритом и MALT-лимфомой служит тот факт, что эрадикация возбудителя способствует стойкой ремиссии с низкой частотой рецидива опухоли у большинства пациентов [35]. Гистологическими признаками, служащими предикторами неэффективности антибиотикотерапии, являются трансформация MALT-лимфомы в крупноклеточную лимфому, инвазия опухоли в мышечный слой стенки желудка или за его пределы и вовлечение лимфатических узлов.

При MALT-лимфоме желудка наблюдаются 3 типа транслокаций: частая t(11;18)(q21;q21) и редкие t(14;18)(q32;q21) и t(1;14)(p22;q32). Их наличие также является предиктором неэффективности терапии [36, 37]. Транслокация t(11;18)(q21;q21) переносит к гену ингибитора апоптоза 2 (*API2*) на 11-й хромосоме мутантный ген MALT-лимфомы (*MLT*) с 18-й хромосомы. Это приводит к образованию гибридного гена *API2-MLT*, который кодирует выработку соответствующего белка. Транслокации t(14;18)(q32;q21) и t(1;14)(p22;q32) вызывают увеличение экспрессии интактных белков MLT и BCL-10 соответственно.

Некоторые детали патогенеза остаются невыясненными, однако известно, что эти 3 типа транслокаций оказывают одинаковое воздействие — существенно активируют NF-κB (фактор транскрипции, стимулирующий пролиферацию и выживаемость В-клеток). Примечательно, что для антиген-зависимой активации NF-κB в нормальных В- и Т-клетках необходимо участие как BCL-10, так и MLT, которые являются нормальными компонентами сигнального пути В- и Т-клеточных рецепторов, распознающих антигены. В MALT-лимфомах, лишенных таких транслокаций, индуцированное *H. pylori* воспаление может активировать NF-κB через путь MLT/BCL-10. В таких опухолях устранение иммунного стимула (т.е. *H. pylori*), воздействующего на NF-κB, приводит к регрессии опухоли. Напротив, в опухолях с транслокациями, затрагивающими *MLT* или *BCL-10,* активность NF-κB не регулируется, в результате элиминация *H. pylori* не дает эффекта. Другие генетические изменения, в частности инактивация генов-супрессоров опухолей, которые кодируют p53 и p16, могут приводить к трансформации MALT-лимфомы желудка в агрессивную диффузную В-крупноклеточную лимфому [38].

Морфология. Гистологически MALT-лимфомы желудка обычно представляют собой плотный лимфоцитарный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки (рис. 17.19А). Характерно, что опухолевые лимфоциты очагово инфильтрируют желудочные железы, формируя диагностически значимые лимфоэпителиальные образования (*см.* рис. 17.19А, *врезка*). Могут присутствовать реактивно измененные фолликулы из В-клеток, а в ≈ 40% опухолей наблюдается плазматическая дифференцировка. Иногда в опухолевых клетках присутствует большое количество бледной цитоплазмы (*моноцитоидные изменения*).

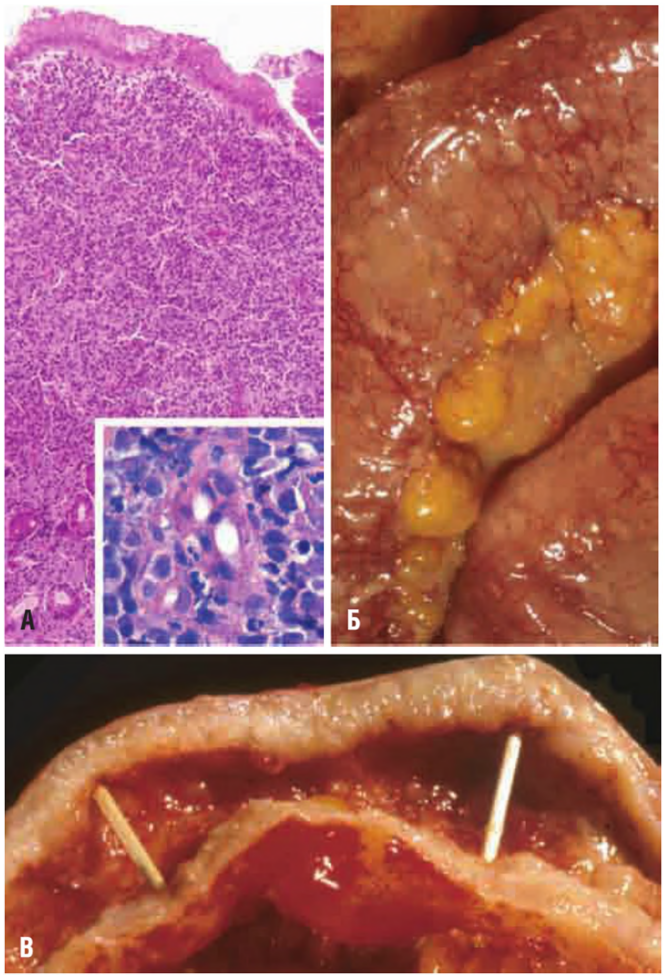


РИС. 17.19 Лимфомы ЖКТ. **(А)** MALT-лимфома желудка замещает бо́льшую часть слизистой оболочки желудка. Показаны лимфоэпителиальные образования с опухолевыми лимфоцитами, окружающими и инфильтрирующими стенку желудочных желез (*врезка*). **(Б)** Диссеминированная лимфома тонкой кишки с многочисленными мелкими узелками в области серозной оболочки. **(В)** В-крупноклеточная лимфома, инфильтрирующая стенку тонкой кишки и вызывающая ее диффузное утолщение.

Как и другие опухоли из зрелых В-клеток, MALT-лимфомы экспрессируют В-клеточные маркеры CD19 и CD20, не экспрессируют CD5 и CD10, но в ≈ 25% наблюдений экспрессируют CD43 — признак, который может помочь в диагностике. При отсутствии лимфоэпителиальных образований моноклональность может определяться по ограничению экспрессии κ-цепи либо λ-цепи Ig или путем молекулярного определения клональных перестроек IgH. В настоящее время для выявления опухолей с транслокациями все чаще используют молекулярный цитогенетический анализ (например, флуоресцентную гибридизацию *in situ*), что позволяет прогнозировать резистентность к терапии.

Клинические признаки. Самыми частыми симптомами являются диспепсия и боль в эпигастральной области. Могут наблюдаться кровавая рвота, мелена и системные симптомы, например снижение массы тела. Поскольку MALT-лимфомы желудка и хеликобактер-ассоциированный гастрит часто сосуществуют и имеют сходные клинические симптомы и эндоскопические признаки, при диагностике иногда возникают затруднения, особенно при недостаточном количестве биопсийного материала слизистой оболочки желудка. Лимфомы ЖКТ могут диссеминировать в виде отдельных мелких узелков (*см.* рис. 17.19Б) или диффузно инфильтрировать стенку полого органа (*см.* рис. 17.19В).

КАРЦИНОИДНАЯ ОПУХОЛЬ

Карциноидные опухоли развиваются из диффузных компонентов эндокринной системы. Большинство из этих опухолей обнаруживаются в ЖКТ, при этом более 40% локализуются в тонкой кишке (табл. 17.5) [39]. Второй по частоте локализацией карциноидных опухолей являются трахеобронхиальное дерево и легкие. Карциноидные опухоли желудка могут ассоциироваться с гиперплазией эндокринных клеток, хроническим атрофическим гастритом и синдромом Золлингера–Эллисона.

Клиническое течение карциноидной опухоли более доброкачественное, чем карциномы ЖКТ. Карциноидные опухоли следует рассматривать как *высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы*. В ЖКТ карциноидные опухоли развиваются из эндокринных клеток, которые секретируют пептидные и непептидные гормоны, координирующие функцию кишечной трубки.

Морфология. Макроскопически карциноидная опухоль представляет собой интрамуральную или подслизистую массу, формирующую мелкие полиповидные образования (рис. 17.20А). Покрывающая их слизистая оболочка может быть интактной или изъязвленной, а опухоль может распространяться глубоко в стенку полого органа с вовлечением брыжейки. Карциноидная опухоль обычно имеет желтый или коричневый цвет и очень плотную консистенцию вследствие выраженной десмопластической реакции, которая даже может вызвать перегиб и непроходимость кишечника.

Гистологически карциноидная опухоль представлена островками, трабекулами, тяжами, железистыми структурами или пластами мономорфных клеток со скудной, содержащей розовые гранулы цитоплазмой и округлым или овальным ядром с характерной картиной распределения хроматина («соль с перцем») (*см.* рис. 17.20). Большинство опухолей характеризуются минимальным клеточным полиморфизмом, в редких случаях могут быть признаки анаплазии, митотической активности и некроза. При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная реакция с антителами к маркерам эндокринных гранул, таким как синаптофизин и хромогранин А.

Клинические признаки. Карциноидные опухоли наблюдаются в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Симптомы зависят от выделяемых опухолью гормонов. Например, опухоли, вырабатывающие гастрин, могут привести к развитию синдрома Золлингера–Эллисона, а опухоли подвздошной кишки, секретирующие в кровь вазоактивные вещества, — к развитию *карциноидного синдрома* (частота составляет менее 10%, характеризуется покраснением

ТАБЛИЦА 17.5 Признаки и частота карциноидной опухоли в различных отделах желудочно-кишечного тракта

Признак	Пищевод (< 1%)	Желудок (< 10%)	Проксимальная часть двенадцатиперстной кишки (< 10%)	Тощая кишка и подвздошная кишка (> 40%)	Червеобразный отросток (< 25%)	Толстая кишка и прямая кишка (> 25%)
Средний возраст пациента (годы)	н/д	55	50	65	Любой возраст	60
Локализация	Дистальный отдел	Тело и дно	Проксимальная треть, периампулярная область	По всей длине	Верхушка	Прямая кишка > слепая кишка
Размер	н/д	1–2 см, множественная; > 2 см, одиночная	0,5–2 см	< 3,5 см	0,2–1 см	> 5 см (слепая кишка); < 1 см (прямая кишка)
Секретируемый гормон	н/д	Гистамин, соматостатин, серотонин	Гастрин, соматостатин, холецистокинин	Серотонин, вещество P, полипептид YY	Серотонин, полипептид YY	Серотонин, полипептид YY
Симптомы	Дисфагия, потеря массы тела, рефлюкс	Гастрит, язва, случайная находка	Пептическая язва, непроходимость желчных путей, боль в животе	Бессимптомная, непроходимость, метастатическое поражение	Бессимптомная, случайная находка	Боль в животе, потеря массы тела, случайная находка
Течение	н/д	Различное	Различное	Агрессивное	Доброкачественное	Различное
Связь с заболеваниями	Нет	Атрофический гастрит, МЭН-I	Синдром Золлингера–Эллисона, НФ-1	Нет	Нет	Нет

МЭН-I — множественная эндокринная неоплазия I типа; н/д — недостаточно данных; НФ-1 — нейрофиброматоз типа I.

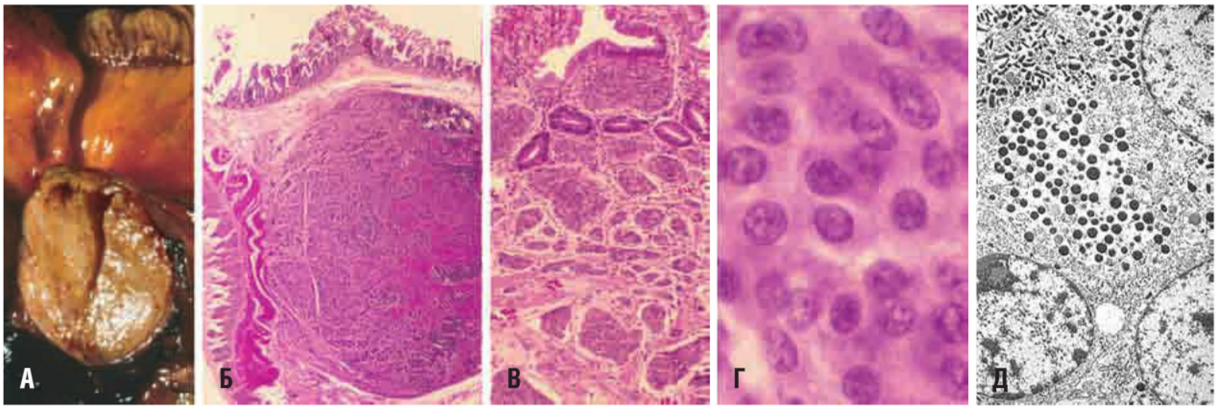


РИС. 17.20 Карциноидная опухоль ЖКТ. **(А)** На разрезе виден подслизистый опухолевый узел. **(Б)** Микроскопически узел представлен опухолевыми клетками, как бы замурованными в плотной фиброзной строме. **(В)** На других участках видна инвазия опухоли в лимфатические сосуды слизистой оболочки. **(Г)** При большем увеличении видны типичные цитологические признаки клеток карциноидных опухолей. Текстуру хроматина в виде мелко- и крупнозернистых скоплений часто описывают как «соль с перцем». Несмотря на безобидную цитологическую картину, клиническое течение карциноидной опухоли может быть очень агрессивным. **(Д)** При электронной микроскопии в цитоплазме клеток опухоли определяются электронно-плотные нейросекреторные гранулы.

кожи, повышенным потоотделением, бронхоспазмом, схваткообразной болью в животе, диареей и фиброзом клапанов правых отделов сердца). Если опухоль ограничена тонкой кишкой, вазоактивные вещества метаболизируются печенью до неактивной формы, вызывая эффект прециркуляции, сходный с таковым при пероральном приеме лекарственных препаратов. При карциноидном синдроме происходит секреция вазоактивных веществ в системный кровоток, т.е. наличие их ассоциируется с метастатическим поражением.

Наиболее важным прогностическим фактором при карциноидной опухоли ЖКТ является ее локализация:

- *карциноидные опухоли органов ЖКТ, развивающихся из передней кишки* (желудок, двенадца-

типерстная кишка проксимальнее связки Трейтца и пищевод). Эти опухоли метастазируют редко, и их обычно рецезируют. Редкое метастазирование особенно характерно для карциноидных опухолей желудка, которые развиваются на фоне атрофического гастрита. Течение карциноидных опухолей без предрасполагающих факторов более агрессивно;

- *карциноидные опухоли органов ЖКТ, развивающихся из средней кишки* (тощая кишка и подвздошная кишка), часто бывают множественными и имеют тенденцию к агрессивному течению. Большие размеры опухоли и глубина локальной инвазии, а также некроз и митоз свидетельствуют о плохом прогнозе;
- *карциноидные опухоли органов ЖКТ, развивающихся из задней кишки* (червеобразный отросток, ободочная кишка и прямая кишка), как правило, обнаруживают случайно. Карциноидные опухоли червеобразного отростка могут появиться в любом возрасте, а локализуются обычно в области верхушки червеобразного отростка. Такие опухоли редко достигают размеров более 2 см и практически всегда являются доброкачественными. Карциноидные опухоли прямой кишки имеют тенденцию продуцировать полипептидные гормоны. Карциноидные опухоли прямой кишки проявляются болью в животе и снижением массы тела, метастазируют редко. Опухоли проксимальных отделов ободочной кишки наблюдаются нечасто, но могут достигать крупных размеров и метастазировать.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ СТРОМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

В желудке могут развиваться разнообразные мезенхимальные опухоли. Многие из них названы соответственно типу опухолевых клеток. Например, опухоли из гладкомышечных клеток называют *лейомиомами* (или *лейомиосаркомами*), опухоли из оболочек нервов — *шванномами*, а опухоли, напоминающие гломусные тельца ногтевого ложа и других локализаций, называют *гломусными опухолями*. Все эти опухоли встречаются редко (*см.* главу 26). *Гастроинтестинальная стромальная опухоль* (ГИСО) является самой частой мезенхимальной опухолью органов брюшной полости, более 50% таких опухолей развиваются в желудке. Слово «стромальная» отражает историческую путаницу в отношении источника развития этой опухоли (*см.* далее).

Эпидемиология. ГИСО несколько чаще наблюдается у мужчин. Пик заболеваемости ГИСО приходится на 60 лет, менее 10% опухолей развиваются у лиц младше 40 лет. У детей ГИСО встречается редко. В некоторых случаях ГИСО развивается в составе *триады Карнея* — ненаследственного синдрома, возникающего главным образом у молодых девушек и включающего ГИСО желудка, параганглиому и хондрому легкого. Отмечается увеличение заболеваемости ГИСО у лиц с нейрофиброматозом типа I [40].

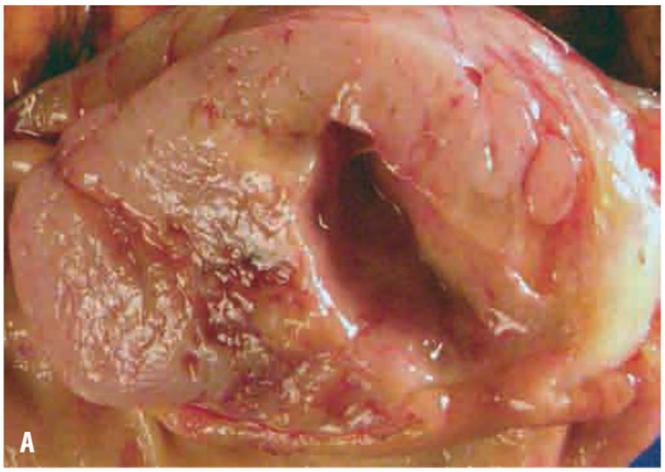
Патогенез. 75–80% всех ГИСО имеют онкогенные (т.е. усиливающие функциональную активность) мутации гена *c-KIT*, кодирующего тирозинкиназу c-KIT, которая является рецептором для фактора стволовых клеток. Около 8% ГИСО имеют мутации, активирующие тирозинкиназу PDGFR-α [41]. В спорадических ГИСО мутации генов *c-KIT* и *PDGFR*-α являются взаимоисключающими [21].

ГИСО могут развиться из интерстициальных клеток Кахаля (эти клетки располагаются в мышечном слое стенки органов ЖКТ и выступают в качестве пейсмекеров, обеспечивая перистальтику кишечной трубки) или из общей с клетками Кахаля клетки-предшественника. Подобно ГИСО, клетки Кахаля экспрессируют белки c-KIT (также известный как CD117) и CD34. Интересно, что наследственные ГИСО, которые встречаются редко, ассоциируются с зародышевыми мутациями гена *c-KIT* или *PDGFR*-α. У пациентов с множественными ГИСО может наблюдаться диффузная гиперплазия клеток Кахаля [42].

Мутации *c-KIT* или *PDGFR*-α являются самым ранним событием в спорадических ГИСО диаметром около 3 мм. Мутантные *c-KIT* и *PDGFR*-α постоянно посылают межклеточные сигналы, которые активируют молекулярные пути RAS и PI3K/AKT и таким образом способствуют пролиферации и выживанию опухолевых клеток [21].

Морфология. Первичные ГИСО желудка могут достигать 30 см в диаметре. Обычно первичные ГИСО имеют вид одиночных, четко очерченных образований мягкой консистенции (рис. 17.21А), покрытых изъязвленной или интактной слизистой оболочкой (*см.* рис. 17.21Б), и могут выбухать за пределы серозной оболочки. Метастазы проявляются множественными узелками на серозной оболочке, распространяющимися по всей брюшной полости, либо одним или несколькими узлами в печени. Распространение за пределы брюшной полости наблюдается редко. ГИСО из тонких вытянутых клеток (*веретенообразных клеток*) обозначают как *веретеноклеточные опухоли* (*см.* рис. 17.21В), а ГИСО, в которых преобладают эпителиоподобные клетки, относят к *эпителиоидным опухолям*. Возможно развитие *смешанных опухолей*. Самым полезным диагностическим маркером является белок c-KIT, который при иммуногистохимическом исследовании определяется в 95% ГИСО желудка.

Клинические признаки. Симптомы ГИСО обусловлены масс-эффектом. Изъязвление слизистой оболочки может вызвать кровотечение, а в ≈ 50% случаев ГИСО проявляется признаками анемии или сопутствующими симптомами. Также ГИСО может быть обнаружена случайно во время лучевого исследования, эндоскопии или операции на органах брюшной полости, выполняемых по поводу других заболеваний. Основным методом лечения локализованных форм ГИСО желудка является полное хирургическое удаление. Прогноз коррелирует с размером опухоли, ее локализацией и митотическим индексом. ГИСО желудка менее агрессивны, чем опухоли в тонкой кишке. Рецидивы или метастазы при ГИСО размером менее 5 см наблюдаются редко, они более характерны для



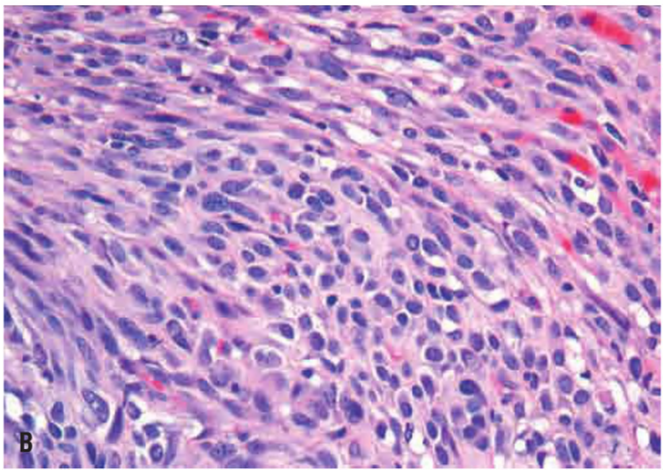


РИС. 17.21 Гастроинтестинальная стромальная опухоль. **(А)** На разрезе при макроскопическом исследовании видна мутовчатая структура беловатой мясистой опухоли. **(Б)** Опухоль покрыта интактной слизистой оболочкой. **(В)** Гистологически опухоль представлена пучками веретенообразных клеток [предоставлено Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, IL].

опухолей с высокой митотической активностью и размером более 10 см.

Организм пациентов с неоперабельной, рецидивирующей или метастатической опухолью часто реагирует на лечение *иматинибом*, являющимся ингибитором тирозинкиназы и подавляющим активность c-KIT и PDGFR-α. Кроме того, препарат подавляет активность киназы BCR-ABL при хронической миелоидной лейкемии (*см.* главу 13) [43]. Развитие резистентности к иматинибу чаще обусловлено вторичными мутациями *c-KIT*, что ограничивает эффективность лекарственной терапии.

ТОНКАЯ КИШКА И ТОЛСТАЯ КИШКА

Тонкая кишка и толстая кишка составляют бóльшую часть длины ЖКТ, становясь мишенью для многих заболеваний. Некоторые из них связаны с транспортом питательных веществ и воды: нарушения этих процессов могут вызвать мальабсорбцию и диарею.

Кишечник является основным местом, где иммунная система взаимодействует с многочисленными антигенами, присутствующими в пище, а также антигенами кишечной микрофлоры. Действительно, количество кишечных бактерий в 10 раз больше количества клеток нашего организма. Неудивительно, что тонкая кишка и толстая кишка часто вовлекаются в инфекционные и воспалительные процессы.

Необходимо подчеркнуть, что опухоли ЖКТ у жителей западных стран чаще локализуются в толстой кишке.

Кишечная непроходимость

Кишечная непроходимость может развиться в любом отделе ЖКТ, однако обычно она возникает в тонкой кишке в связи с относительной узостью ее просвета. *Грыжи, спайки, заворот* и *инвагинация* являются причиной почти 80% случаев механической непроходимости (рис. 17.22), тогда как опухоли и инфаркты кишечника приводят к ней только в 10–15% наблюдений. Кишечная непроходимость клинически проявляется болью и метеоризмом, рвотой и отсутствием стула. В случаях механической непроходимости или обширного инфаркта кишечника, как правило, необходимо хирургическое вмешательство.

ГРЫЖИ

Любая несостоятельность или дефект брюшной стенки могут способствовать образованию мешотчатого выпячивания брюшины, покрытого серозной оболочкой, которое называют *грыжевым мешком*. Приобретенные грыжи чаще формируются в передних отделах брюшной стенки, вовлекая паховые и бедренные каналы или пупок, а также в области хирургических рубцов. Грыжи вызваны выпячиванием внутренних органов через *грыжевое отверстие* (*внешнее грыжеобразование*). Это особенно характерно для паховых грыж, которые, как правило, характеризуются узким грыжевым отверстием и большим грыжевым мешком. Обычно *содержимым грыжевого мешка* являются петли тонкой кишки, но могут выпячиваться и фрагменты сальника или участки толстой кишки. Сдавление в области шейки грыжевого мешка может нарушить венозный отток от расположенных в нем внутренних органов. Возникающие в результате стаз и отек увеличивают массу и объем кишечных петель в грыжевом мешке, что приводит к их *ущемлению*, а со временем нарушается артериальный и венозный кровоток, что может вызвать инфаркт кишечника (рис. 17.23А).

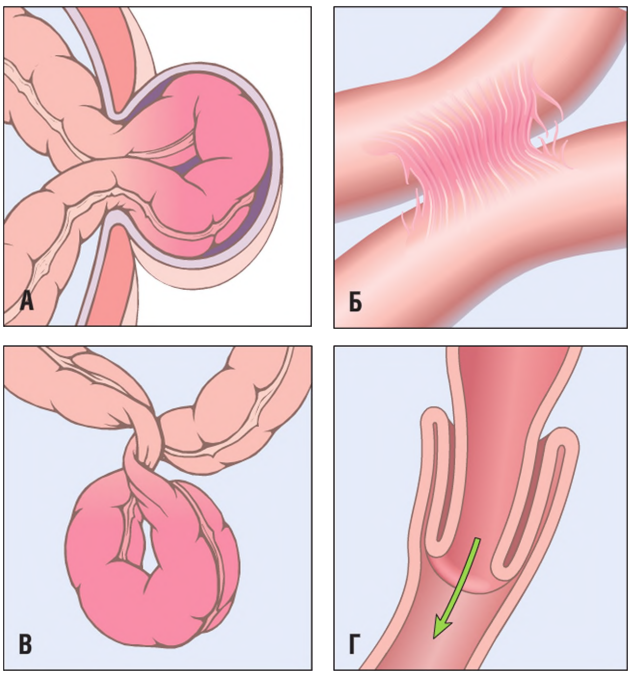


РИС. 17.22 Кишечная непроходимость. Основными причинами кишечной непроходимости являются: **(А)** грыжа (выпячивание сегмента кишки в пупочной или паховой областях); **(Б)** спайки между петлями кишечника; **(В)** заворот; **(Г)** инвагинация.

СПАЙКИ

К формированию фиброзных *спаек* между петлями кишечника и брюшной стенкой приводят хирургические вмешательства, инфекции и другие причины воспаления брюшины (например, эндометриоз). Такие фиброзные спайки могут формировать замкнутые петли, в которые попадают и ущемляются внутренние

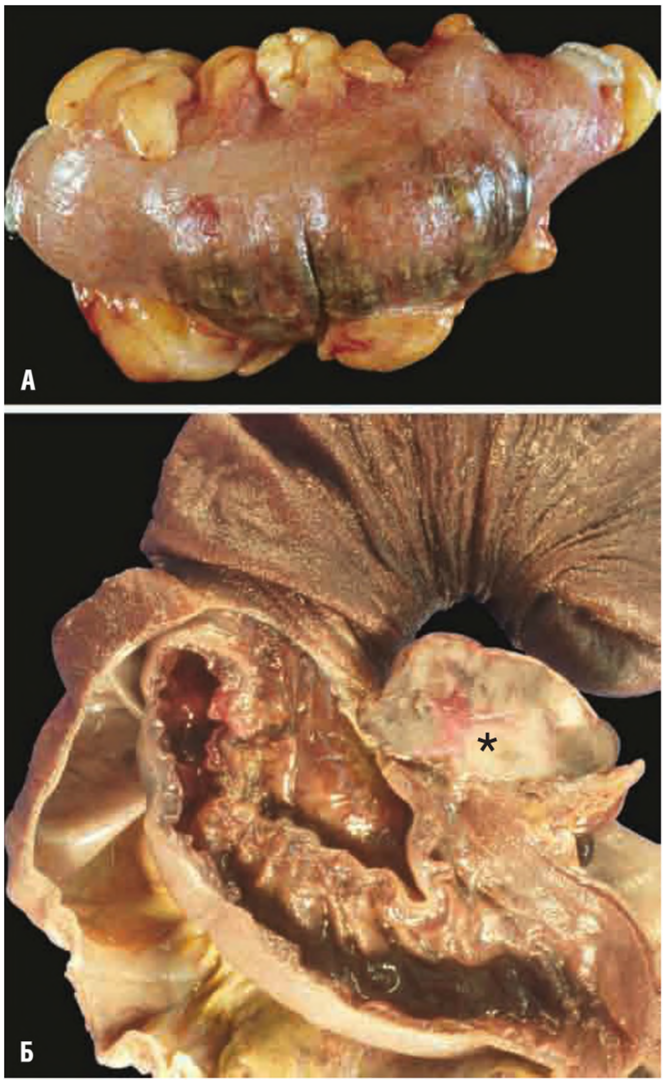


РИС. 17.23 Кишечная непроходимость. **(А)** Часть кишки, ущемленная в паховой грыже. Видна тусклая серозная оболочка с кровоизлияниями — признак, указывающий на ишемическое повреждение. **(Б)** Инвагинация, обусловленная опухолью. Наружный слой кишки с серозной оболочкой удален, открытая слизистая оболочка второго слоя прилегает к серозной оболочке инвагинированного сегмента кишки. Опухолевые массы (*) расположены в области переднего края инвагината (сравните с рис. 17.22) [предоставлено Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, IL — Б].

органы (*внутреннее грыжеобразование*). Осложнения внутренних грыж (обструкция и странгуляция) аналогичны таковым при внешнем грыжеобразовании. Изредка фиброзные спайки бывают врожденными, т.е. внутренние грыжи могут возникать даже при отсутствии в анамнезе перенесенного перитонита или хирургического вмешательства.

ЗАВОРОТ

Полный перекрут петли кишечника вокруг его брыжейки называют *заворотом кишечника*. В результате перекрывается его просвет и нарушается кровоснабжение стенки кишечника. Таким образом, симптомами заворота кишечника могут быть признаки как кишечной непроходимости, так и инфаркта кишечника. Чаще наблюдается заворот сигмовидной кишки, реже — слепой кишки, тонкой кишки, желудка и крайне редко — поперечной ободочной кишки. Заворот кишечника наблюдается редко, поэтому его часто не диагностируют при клиническом обследовании.

ИНВАГИНАЦИЯ

Кишечная инвагинация — это внедрение под воздействием перистальтической волны суженного сегмента кишки в прилегающий дистальный сегмент кишки. Инвагинированный сегмент проталкивается все дальше при перистальтике и натягивает брыжейку. Без лечения инвагинация может прогрессировать до кишечной непроходимости, сдавления сосудов брыжейки и инфаркта кишечника.

Кишечная инвагинация у новорожденных и детей младшего возраста обычно не связана с каким-либо анатомическим дефектом, в некоторых случаях заболевание наблюдается при ротавирусной инфекции. У детей старшего возраста и взрослых точкой тракции, приводящей к инвагинации, обычно являются плотные каловые массы или опухоль (*см.* рис. 17.23Б). У младенцев и маленьких детей инвагинация может разрешиться после клизмы с барием, но у пациентов старшего возраста обычно необходимо хирургическое вмешательство.

Ишемическая болезнь кишечника

Бóльшая часть ЖКТ кровоснабжается чревным стволом, верхней брыжеечной и нижней брыжеечной артериями. По мере приближения к кишечной стенке верхняя и нижняя брыжеечные артерии разветвляются на брыжеечные артериальные дуги. Анастомозирующие артериальные дуги, а также коллатеральное кровоснабжение из проксимальной чревной и дистальных половых и подвздошной артериальных систем обеспечивают достаточный кровоток в условиях медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения в одной из артерий. Однако при остром нарушении кровотока по одному из крупных сосудов кишечника возможно развитие инфаркта протяженностью несколько метров.

Повреждение может варьировать от *некроза слизистой оболочки*, распространяющегося до ее мышечной пластинки, *интрамурального инфаркта* слизистой оболочки и подслизистого слоя до *трансмурального инфаркта*, вовлекающего все три слоя стенки кишечника. Некроз слизистой оболочки и интрамуральный инфаркт чаще возникают в результате острой или хронической *гипоперфузии*, тогда как трансмуральный инфаркт обычно обусловлен острой обструкцией сосуда. Основными причинами острой артериальной непроходимости являются тяжелый атеросклероз (который обычно наиболее выражен в устьях брыжеечных артерий), аневризма аорты, гиперкоагуляция, прием оральных контрацептивов и эмболия вегетациями с клапанов сердца или атеросклеротическими массами из аорты. Гипоперфузия кишечника также наблюдается при сердечной недостаточности, шоке, дегидратации или приеме сосудосуживающих препаратов.

Системные васкулиты (узелковый полиартериит, геморрагическая пурпура Шенлейна–Геноха или гранулематоз Вегенера) также могут вызывать повреждение артерий кишечника. Тромбоз вен брыжейки как фактор развития ишемической болезни кишечника наблюдается редко и может быть осложнением врожденного либо приобретенного синдрома гиперкоагуляции, злокачественной опухоли, цирроза, травмы или образований в брюшной полости, нарушающих отток по воротной вене.

Патогенез. Реакция кишечника на ишемию имеет две фазы. В первой фазе развивается *гипоксическое повреждение*. Эпителий слизистой оболочки кишки относительно устойчив к кратковременной гипоксии, хотя некоторые проявления его повреждения могут быть выявлены уже в эту фазу. Во второй фазе происходит *реперфузионное повреждение*, которое инициируется восстановлением кровотока и в тяжелых случаях может стать причиной полиорганной недостаточности. Механизмы, лежащие в основе реперфузионного повреждения, до конца не ясны, однако в его развитии играют определенную роль свободные радикалы, нейтрофилы и медиаторы воспаления, в частности белки системы комплемента и TNF (*см.* главу 1). Межклеточные сигнальные молекулы и факторы транскрипции, включая HIF-1 и NF-κB, также участвуют в ишемически-реперфузионном повреждении кишечника [44, 45].

Выраженность сосудистых нарушений, период времени, в течение которого они развивались, а также тип пораженных сосудов являются основными определяющими факторами развития ишемической болезни кишечника. На распространенность ишемического повреждения влияют две особенности сосудистой анатомии кишечника:

- кишечник особенно восприимчив к ишемии в областях смыкания ветвей различных артерий: в *селезеночном изгибе*, где смыкаются концевые отделы ветвей верхней и нижней брыжеечных артерий; *в сигмовидной кишке и прямой кишке*, где смыкаются системы нижней брыжеечной, половых и подвздошных артерий. В этих областях системная гипотензия или гипоксемия может вызвать очаговое повреждение, поэтому ишеми-

ческую болезнь кишечника следует учитывать при дифференциальной диагностике с очаговым колитом в области селезеночного изгиба или ректосигмоидного отдела толстой кишки;

- капилляры слизистой оболочки кишечника, проходящие вдоль кишечных крипт к поверхности, образуют петлю и переходят в посткапиллярные венулы. Это позволяет оксигенированной крови питать крипты, но делает поверхностный эпителий чувствительным к ишемическому повреждению. Такая анатомическая особенность защищает крипты, содержащие эпителиальные стволовые клетки, которые необходимы для восстановления поверхностного эпителия. Таким образом, атрофия поверхностного эпителия или плоский некроз с отторжением некротизированных тканей в сочетании с нормальными или активно пролиферирующими криптами являются морфологическими признаками ишемической болезни кишечника.

Морфология. Несмотря на повышенную восприимчивость отделов кишечника, кровоснабжаемых из разных источников, к повреждению, *некроз слизистой оболочки* и *интрамуральный инфаркт* могут возникать в любом участке кишечной трубки. Поражение может быть распространенным, но чаще является сегментарным или очаговым (рис. 17.24А). Слизистая оболочка в результате кровотечения имеет темно-красный или пурпурный цвет и может быть изъязвлена (*см.* рис. 17.24Б). Кишечная стенка утолщена за счет отека, который может затрагивать только слизистую оболочку или распространяться в подслизистый слой и мышечную оболочку. В тяжелых случаях в слизистой оболочке и подслизистом слое происходят обширные кровоизлияния и развивается некроз, но кровоизлияния в серозную оболочку и ее воспаление обычно отсутствуют.

При острой артериальной окклюзии обычно развивается *трансмуральный инфаркт* большей части кишечника. Областью наибольшего риска является селезеночный изгиб толстой кишки. Между нормальным и ишемизированным сегментами кишки четко прослеживается зона демаркации. Некротизированный сегмент кишки сначала интенсивно гиперемирован и имеет пурпурно-красный цвет. Позднее в просвете кишки накапливается слизь с примесью крови или чистая кровь, а стенка кишки становится отечной, утолщенной и плотноэластической. Спустя 1–4 дня в мышечном слое обнаруживаются очаги коагуляционного некроза. Возможны перфорация кишки, а также выраженный серозит с гнойным экссудатом и отложениями фибрина.

При тромбозе брыжеечных вен артериальное кровоснабжение продолжается в течение некоторого времени, что приводит к сглаживанию зоны демаркации. Однако вторичным поражением висцеральных артерий может стать тромбоз. Последствия венозного тромбоза сходны с таковыми при острой артериальной окклюзии, поскольку нарушение венозного оттока препятствует попаданию оксигенированной крови из артерий в капилляры.

Микроскопическое исследование ишемизированного сегмента кишки выявляет сглаживание кишечных ворсин (*см.* рис. 17.24В) или слущивание поверхностного эпителия. В криптах могут присутствовать признаки повышенной пролиферации. При острой ишемии воспалительного инфильтрата сначала нет, однако уже через несколько часов после реперфузии появляются нейтрофилы. Хроническая ишемия сопровождается рубцовыми изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки кишки (*см.* рис. 17.24Г) и, реже, формированием стриктур. В острой фазе ишемического повреждения бактериальная суперинфекция и высвобождение энтеротоксинов могут индуцировать образование псевдомембран, что напоминает псевдомембранозный колит, ассоциированный с инфекцией *C. difficile* (*см.* далее).

Клинические признаки. Ишемическая болезнь кишечника обычно развивается у пожилых с заболеваниями сердца или сосудов. Острый трансмуральный инфаркт кишечника проявляется, как правило, внезапной сильной болью в животе и слабостью, иногда сопровождаемыми тошнотой, рвотой, кровавой диареей или дегтеобразным стулом. В течение нескольких часов заболевание может осложниться шоком вследствие кровопотери. Перистальтические шумы ослабевают или исчезают полностью, а в результате мышечного спазма развивается доскообразная ригидность брюшной стенки. Поскольку описанные симптомы сходны с клиникой других острых заболеваний органов брюшной полости, включая острый аппендицит, перфора-

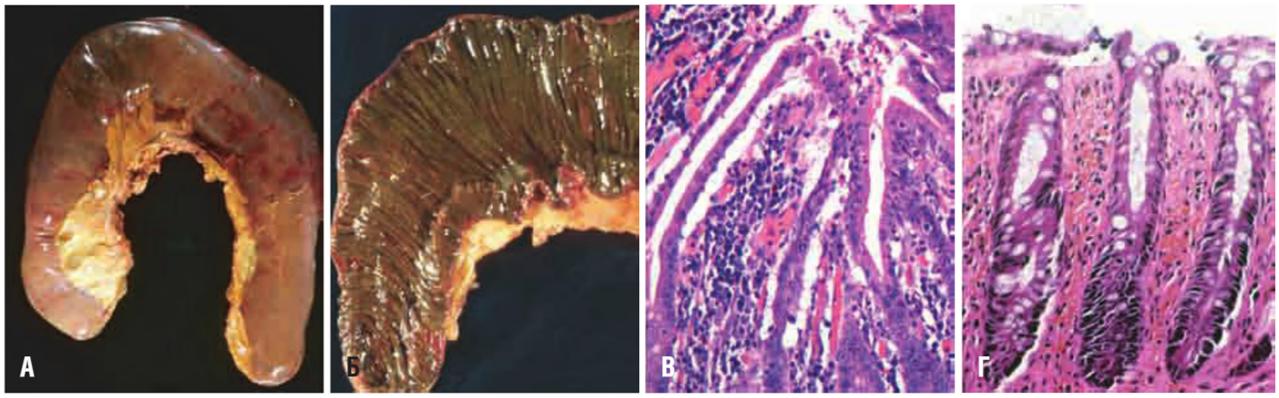


РИС. 17.24 Ишемия кишечника. **(А)** Резецированная тощая кишка с темной серозной оболочкой. **(Б)** Слизистая оболочка пропитана кровью в результате кровотечения. **(В)** Характерное сглаживание кишечных ворсин при острой ишемии тощей кишки. **(Г)** Хроническая ишемия толстой кишки с атрофией поверхностного эпителия и фиброзированной собственной пластинкой слизистой оболочки.

тивную язву и острый холецистит, некроз кишечника может быть диагностирован несвоевременно или даже пропущен, что приводит к развитию осложнений. Из-за повреждения слизистого барьера кишечника в системный кровоток могут попадать бактерии, которые способны вызвать сепсис. В этом случае летальность превышает 50%. В целом течение ишемического повреждения зависит от его причины и тяжести.

Некроз слизистой оболочки и *интрамуральный инфаркт кишечника* сами по себе не фатальны, но без восстановления кровотока или без формирования адекватного коллатерального кровотока при хроническом заболевании могут прогрессировать до более обширных инфарктов. Диагностика неокклюзивного ишемического энтерита и колита особенно трудна, поскольку эти заболевания сопровождаются неспецифическими симптомами, например периодической кровавой диареей и кишечной псевдонепроходимостью.

Хроническая ишемия может имитировать воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся эпизодами кровавой диареи, чередующимися с периодами полного благополучия.

Цитомегаловирусная инфекция может быть причиной ишемической болезни кишечника вследствие поражения эндотелиальных клеток цитомегаловирусом. Цитомегаловирусная инфекция, которая является осложнением иммуносупрессивной терапии, обсуждена в главе 8.

Лучевой энтероколит развивается вследствие облучения ЖКТ. В этом случае помимо повреждения эпителия происходит лучевое поражение сосудов, которое и вызывает изменения, сходные с изменениями при ишемической болезни. Признаком лучевого поражения является наличие в строме уродливых «облученных» фибробластов. Острый лучевой энтерит проявляется анорексией, спастической болью в животе и диареей вследствие нарушенного всасывания. Хронический лучевой энтерит (или колит) чаще протекает скрыто и может проявляться симптомами воспалительного колита.

Некротизирующий энтероколит (острое заболевание тонкой кишки и толстой кишки) может привести к развитию трансмурального некроза. Некротизирующий энтероколит — частое приобретенное острое заболевание органов ЖКТ у новорожденных, особенно у недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении, и обычно манифестирует во время кормления. В качестве основного звена патогенеза некротизирующего энтероколита обычно рассматривают ишемическое повреждение. Детально некротизирующий энтероколит обсужден в главе 10.

Ангиодисплазия

Ангиодисплазия — это наличие в слизистой оболочке и подслизистом слое неправильно сформированных кровеносных сосудов. Как правило, ангиодисплазия поражает слепую или восходящую ободочную кишку, обычно у лиц старше 60 лет. Несмотря на то что ангиодисплазия у взрослых наблюдается менее чем в 1% случаев, она является причиной 20% значительных кровотечений из дистальных отделов кишечника. Кишечные кровотечения могут быть хроническими и периодическими или острыми и массивными.

Патогенез ангиодисплазии до конца не ясен, но в ее возникновении играют определенную роль механические и наследственные факторы. Нормальная перистальтика может приводить к периодическому сдавлению вен подслизистого слоя, проходящих сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки, что может стать причиной локального расширения и извития вышележащих сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя. Слепая кишка имеет самый большой среди других отделов толстой кишки диаметр, поэтому в стенке слепой кишки возникает наибольшее напряжение. Это объясняет преимущественную локализацию ангиодисплазии в слепой кишке и восходящей ободочной кишке. Определенную роль также могут играть дегенеративные изменения сосудов, обусловленные старением организма. Кроме того, некоторые данные указывают на связь ангиодисплазии с врожденным аортальным стенозом и дивертикулом Меккеля, что позволяет предположить влияние на развитие ангиодисплазии и нарушений эмбриогенеза.

Ангиодисплазия проявляется наличием участков расширенных извитых вен, венул и капилляров. Сосуды могут быть отделены от просвета кишки только сосудистой стенкой и слоем уплощенных эпителиальных клеток, в связи с чем даже небольшое повреждение стенки кишки приводит к сильному кровотечению.

Мальабсорбция и диарея

При *мальабсорбции*, которая чаще всего проявляется хронической диареей, нарушается всасывание жиров, жиро- и водорастворимых витаминов, белков, углеводов, электролитов, минералов и воды. *Хроническая мальабсорбция* может сопровождаться потерей массы тела, метеоризмом, анорексией и даже кахексией. Признаком мальабсорбции является *стеаторея* — выделение с каловыми массами большого количества жиров и обильный, пенистый, сального вида, желтый или светло-бурый стул. В США самыми частыми причинами синдрома хронической мальабсорбции являются недостаточность поджелудочной железы, целиакия и болезнь Крона (табл. 17.6). Важная причина мальабсорбции и диареи — болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением тонкой кишки, развивающаяся после пересадки аллогенного костного мозга.

Мальабсорбция развивается, когда нарушается хотя бы один из 4 процессов всасывания питательных веществ: (1) *пищеварение в просвете кишки*, при котором белки, углеводы и жиры расщепляются на молекулы, пригодные для всасывания; (2) *терминальное пищеварение*, при котором на щеточной каемке клеток слизистой оболочки тонкой кишки происходит гидролиз углеводов и пептидов под действием дисахаридаз и пептидаз соответственно; (3) *трансэпителиальный транспорт*, при котором питательные вещества, жидкость и электролиты проходят через эпителиоциты

ТАБЛИЦА 17.6 Нарушения при заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией и диареей

Заболевание	Пищеварение в просвете кишки	Терминальное пищеварение	Трансэпителиальный транспорт	Лимфатический транспорт
Целиакия		+	+	
Тропическая спру		+	+	
Хронический панкреатит	+			
Кистозный фиброз	+			
Первичная мальабсорбция желчных кислот	+		+	
Карциноидный синдром			+	
Аутоиммунная энтеропатия		+	+	
Лактазная (дисахаридазная) недостаточность		+		
Болезнь Уиппла				+
Абеталипопротеинемия			+	
Вирусный гастроэнтерит		+	+	
Бактериальный гастроэнтерит		+	+	
Паразитарный гастроэнтерит		+	+	
Воспалительная болезнь кишечника	+	+	+	

Примечание. «+» означает нарушение данного процесса при заболевании.

тонкой кишки, при этом дополнительно трансформируясь; (4) *лимфатический транспорт* абсорбированных липидов.

При многих заболеваниях, сопровождаемых мальабсорбцией, обычно нарушены несколько процессов, поэтому синдром мальабсорбции независимо от причины его развития протекает сходно. Общие проявления этого синдрома: *диарея* (вследствие нарушения всасывания питательных веществ и чрезмерной секреции), *метеоризм*, *боль в животе* и *потеря массы тела*. Недостаточное всасывание витаминов и минералов может привести к дефициту пиридоксина, фолатов или витамина B_{12}, а в дальнейшем — к анемии и воспалению слизистой оболочки. Дефицит витамина K может стать причиной кровотечения, дефицит кальция, магния или витамина D приводит к остеопении и тетании, а дефицит витамина A или B_{12} может вызвать периферическую нейропатию. Также возможны различные нарушения со стороны эндокринной системы и кожи.

Диарея — увеличение объема каловых масс, в т.ч. за счет жидкости, и частоты дефекации. Обычно о диарее говорят, когда каловые массы превышают 200 г/сут. В тяжелых случаях объем стула достигает 14 л/сут, что без восполнения объема жидкости в организме может привести к летальному исходу. Болезненную кровавую диарею малого объема называют *дизентерией* (в России этот термин является синонимом острой кишечной инфекции, вызванной шигеллами. — *Прим. научн. ред. перев.*).

Выделяют 4 основных типа диареи:

- *секреторная диарея* характеризуется изотоническим стулом и продолжается при прекращении приема пищи;
- *осмотическая диарея*, развивающаяся, в частности, при лактазной недостаточности, возникает в результате повышения осмотического давления, вызванного неабсорбированными веществами в просвете кишки. В этом случае осмолярность каловых масс более чем на 50 мОсм больше плазмы крови. Осмотическая диарея прекращается при прекращении приема пищи;
- *диарея при мальабсорбции* начинается вследствие нарушения всасывания всех питательных веществ, сопровождается стеатореей и уменьшается при прекращении приема пищи;
- *воспалительная диарея* развивается на фоне воспаления кишечника, характеризуется гнойным кровянистым стулом и продолжается при прекращении приема пищи.

КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ

Кистозный фиброз был детально рассмотрен в главе 10, в данном разделе обсудим только вызванную им мальабсорбцию. Отсутствие эпителиального белка

CFTR (трансмембранного регулятора кистозного фиброза) приводит к тому, что у пациента с кистозным фиброзом нарушается секреция хлора, что вызывает нарушение секреции бикарбонатов, натрия и воды и, как следствие, происходит избыточное накопление жидкости в просвете кишки. Формирование конкрементов в протоках поджелудочной железы может начаться еще внутриутробно, приводя к обструкции протоков, самопереариванию паренхимы и в конечном итоге — к недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, которая наблюдается более чем у 80% пациентов. Результат — нарушение процесса пищеварения в просвете кишки, которое можно скорректировать у большинства пациентов назначением пероральных ферментных препаратов.

ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия, также известная как *нетропическая спру* или *глютеновая энтеропатия*, является иммуноопосредованной энтеропатией, вызванной употреблением в пищу глютенсодержащих злаков (пшеницы, ржи или ячменя). Целиакия развивается только у генетически предрасположенных людей. В странах, населенных в основном представителями европеоидной расы, распространенность целиакии составляет 0,5–1,0%.

Патогенез. Целиакия — уникальное иммунное заболевание тонкой кишки, причина которого хорошо известна — *глютен*. Глютен является основным белком зерен пшеницы и сходных с ней злаков, а спирторастворимая фракция глютена, *глиадин*, содержит большинство компонентов, обусловливающих развитие заболевания. Глютен расщепляется ферментами в просвете кишки и ферментами щеточной каемки до аминокислот и пептидов, включая 33-аминокислотный α-глиадиновый пептид, устойчивый к расщеплению протеазами желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки (рис. 17.25). Опишем цепь иммунных реакций на глиадин, приводящих к развитию целиакии. Некоторые пептиды глиадина индуцируют экспрессию эпителиальными клетками IL-15, который, в свою очередь, запускает активацию и пролиферацию внутриэпителиальных Т-лимфоцитов CD8+, вызывая в них экспрессию NKG2D (маркера NK-клеток). Такие лимфоциты становятся цитотоксическими и убивают энтероциты с поверхностным MIC-A (являющегося HLA-I-подобным белком, экспрессируемым в ответ на повреждение), т.к. NKG2D служит рецептором для MIC-A. Т-клетки CD8+ NKG2D+ не распознают глиадин, в отличие от Т-клеток CD4+. Повреждение эпителия позволяет другим пептидам глиадина пройти через эпителиоциты в стенку кишки, где пептиды глиадина деаминируются тканевыми трансглутаминазами. Деаминированные пептиды глиадина способны взаимодействовать с рецепторами HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, которые презентируют пептиды глиадина Т-клеткам CD4+. Эти Т-клетки вырабатывают цитокины, способствующие повреждению тканей и изменению слизистой оболочки.

Практически все люди едят хлеб и подвергаются воздействию глютена и глиадина, однако у большинства целиакия не развивается. Таким образом, именно от внутренних факторов организма человека зависит,

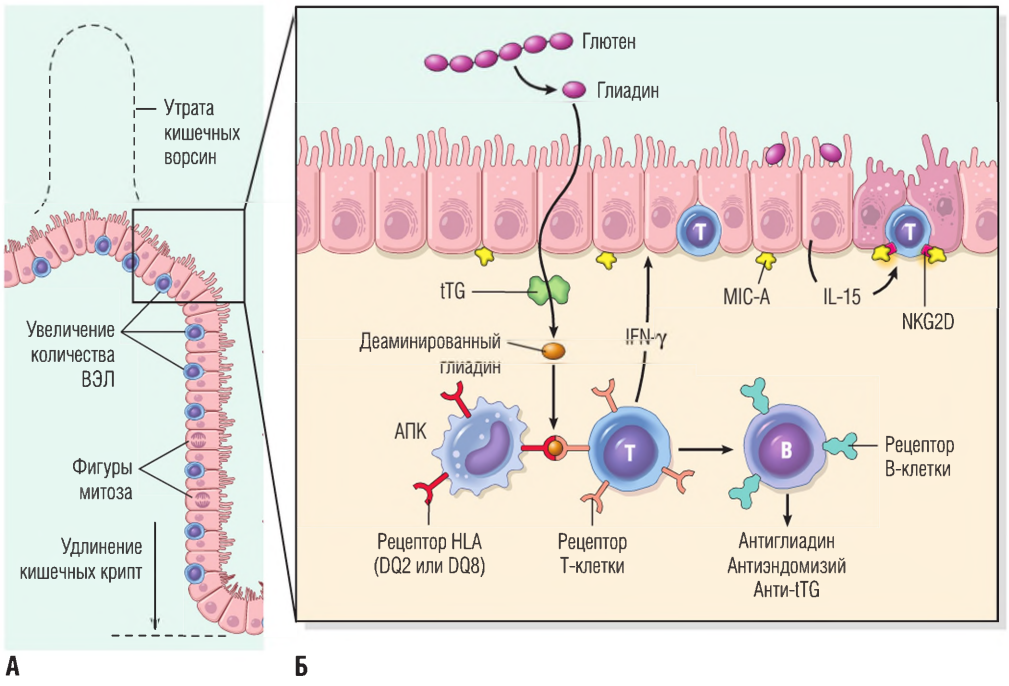


РИС. 17.25 **(А)** Морфологические признаки целиакии: утрата кишечных ворсин, увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов (ВЭЛ) и пролиферация эпителия с удлинением кишечных крипт (сравните с рис. 17.26). **(Б)** Модель патогенеза целиакии. В тканевом ответе на глиадин участвуют компоненты и врожденной, и приобретенной иммунной системы. HLA — лейкоцитарные антигены человека; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; tTG — тканевая трансглютаминаза; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

разовьется ли данное заболевание или нет. Среди этих факторов решающее значение имеют белки HLA, т.к. практически все пациенты с целиакией имеют аллели HLA-DQ2 или HLA-DQ8 класса II. Система HLA ответственна не менее чем за 50% случаев целиакии. Другими генетическими факторами являются, вероятно, полиморфизм иммунорегуляторных генов, например тех, которые кодируют синтез IL-2, IL-21, CCR3 и SH2B3 [46], а также генов, определяющих полярность эпителия [47, 48]. Установлена связь целиакии с другими иммунными заболеваниями: сахарным диабетом типа I, тиреоидитом, синдромом Шегрена, а также атаксией, аутизмом, депрессией, некоторыми формами эпилепсии, IgA-нефропатией, синдромом Дауна и синдромом Тернера.

Морфология. Для постановки диагноза «целиакия» важно получить и исследовать биоптат из нисходящей части двенадцатиперстной кишки или проксимального отдела тощей кишки, которые больше всего подвергаются воздействию глютена. Патологические изменения: внутриэпителиальный лимфоцитоз (увеличение количества внутриэпителиальных Т-клеток CD8+), гиперплазия кишечных крипт и атрофия кишечных ворсин (рис. 17.26). Уменьшение площади слизистой оболочки и щеточной каемки приводит, вероятно, к развитию мальабсорбции. Кроме того, увеличение скорости обновления эпителия, проявляющееся повышением митотической активности в криптах, может ограничить всасывание веществ за счет уменьшения количества дифференцированных энтероцитов, а также способствовать нарушению терминального пищеварения и трансэпителиального транспорта питательных веществ. Другие признаки целиакии — увеличение количества плазматических клеток, тучных клеток и эозинофилов, особенно в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки кишки. В связи с широким серологическим скринингом и ранним выявлением специфических антител в настоящее время считается, что внутриэпителиальный лимфоцитоз, особенно в кишечных ворсинах, является признаком медленно прогрессирующей целиакии [49]. Однако внутриэпителиальный лимфоцитоз и атрофия кишечных ворсин не являются специфическими признаками целиакии и могут наблюдаться при других заболеваниях, например при вирусном энтерите. Наиболее специфичной для целиакии является комбинация гистологических и серологических признаков.

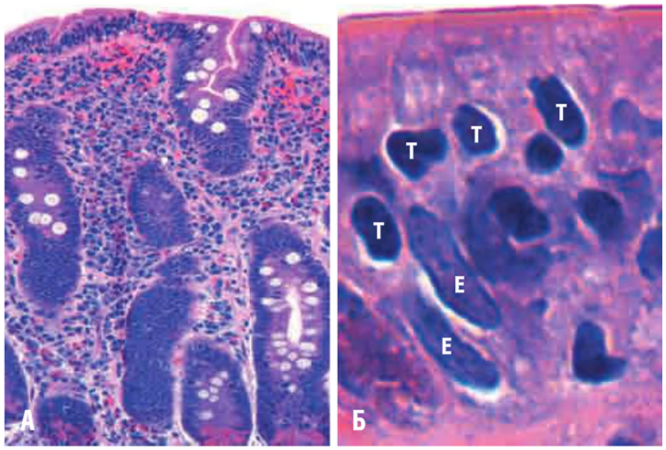


РИС. 17.26 Целиакия. **(А)** При выраженной целиакии отмечается тотальная атрофия кишечных ворсин. В собственной пластинке слизистой оболочки кишки видны плотные плазмоклеточные инфильтраты. **(Б)** Инфильтрация поверхностного эпителия Т-лимфоцитами (Т), которые определяются по темноокрашенным ядрам. Сравните с вытянутыми и более светлыми ядрами эпителиальных клеток (Е).

Клинические признаки. У взрослых целиакия обычно развивается в возрасте 30–60 лет. Однако в связи с ее нетипичными проявлениями диагностировать заболевание в течение длительного времени не удается. У некоторых пациентов целиакия имеет скрытое течение, и заболевание может быть выявлено только по положительным результатам серологического исследования и атрофии кишечных ворсин. Симптомная целиакия у взрослых часто сопровождается анемией, хронической диареей, метеоризмом и синдромом хронической усталости. Несмотря на одинаковую частоту заболевания у лиц обоего пола, целиакию в 2–3 раза чаще выявляют у женщин, вероятно из-за того, что у них менструальные кровотечения увеличивают потребность в железе и витаминах и усугубляют эффект нарушенного всасывания.

В педиатрической практике целиакия может проявляться признаками мальабсорбции или другими атипичными симптомами, затрагивающими практически любой орган [50]. Целиакия с *классическими симптомами* обычно манифестирует у детей в возрасте 6–24 мес после введения в их рацион продуктов, содержащих глютен, и проявляется раздражительностью, метеоризмом, анорексией, хронической диареей, плохой прибавкой или потерей массы тела, мышечным истощением [50]. Целиакия с *неклассическими симптомами* обычно наблюдается у детей старшего возраста и характеризуется болью в животе, тошнотой, рвотой, метеоризмом и запором. Внекишечные проявления — артрит или боль в суставах, эпилептические припадки, афтозный стоматит, железодефицитная анемия, замедление полового созревания и роста.

Кожный зуд, поражение кожи с образованием пузырей и герпетиформный дерматит имеют 10% пациентов, также могут развиться лимфоцитарный гастрит и лимфоцитарный колит. В настоящее время единственно возможным методом лечения целиакии является *безглютеновая диета*, которая, несмотря на некоторые сложности в ее соблюдении, улучшает состояние большинства пациентов. Безглютеновая диета также снижает риск отдаленных осложнений, в частности анемии, женского бесплодия, остеопороза и злокачественной опухоли.

Перед биопсией обычно проводят неинвазивное серологическое исследование [51]. Наиболее чувствительный тест — обнаружение антител IgA к тканевым трансглутаминазам или антител IgA/IgG к деаминированному глиадину. Антиэндомизиальные антитела являются высокоспецифичными, но менее чувствительными, чем другие антитела. При отрицательном результате исследования на наличие антител IgA важно исключить дефицит IgA, который часто развивается у пациентов с целиакией. При дефиците IgA необходимо измерить титры антител IgG к тканевым

трансглутаминазам и деаминированному глиадину. Отсутствие HLA-DQ2 и HLA-DQ8 свидетельствует об отсутствии заболевания, однако наличие этих аллелей не подтверждает диагноз «целиакия».

У лиц с целиакией риск развития злокачественных новообразований выше, чем в общей популяции. Самой частой опухолью является *ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома* — агрессивная лимфома из внутриэпителиальных Т-лимфоцитов. У пациентов с целиакией также относительно чаще, чем в популяции в целом, развивается *аденокарцинома тонкой кишки*. В связи с этим, когда такие симптомы, как боль в животе, диарея и снижение массы тела, сохраняются, несмотря на строгую безглютеновую диету, следует предположить наличие злокачественной опухоли или *резистентной спру*, при которой реакция организма на безглютеновую диету также отсутствует. Наиболее распространенная причина рецидива болезни — нарушение безглютеновой диеты.

ТРОПИЧЕСКАЯ СПРУ

Тропическая спру — это синдром мальабсорбции, который развивается почти исключительно у людей, проживающих в тропиках, или туристов, посещающих страны этого региона, например Пуэрто-Рико, Индию, страны Карибского бассейна, Западной Африки, Юго-Восточной Азии и северной части Южной Америки. По неизвестным причинам это заболевание редко наблюдается на Ямайке. Болезнь обычно является эндемичной, однако иногда возникают эпидемии.

Гистологические изменения при тропической спру сходны с таковыми при целиакии, однако для тропической спру нехарактерна тотальная атрофия кишечных ворсин. Кроме того, при тропической спру отмечается тенденция к вовлечению в процесс дистальных отделов тонкой кишки, что объясняет частый дефицит фолатов и витамина B_{12}, а также увеличение ядер в эпителиальных клетках (появление мегалобластов, как при пернициозной анемии).

У туристов мальабсорбция обычно проявляется диареей через несколько дней или недель после острой кишечной инфекции. Этиологические агенты точно не установлены, однако отмечается усиленный рост аэробных кишечных бактерий. Применение антибиотиков широкого спектра, как правило, приводит к быстрому выздоровлению. Считается, что причиной заболевания могут быть различные инфекции, включая *Cyclospora* spp. и энтеротоксигенные бактерии.

АУТОИММУННАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

Аутоиммунная энтеропатия — это сцепленное с Х-хромосомой заболевание, имеющее аутоиммунный патогенез и характеризующееся длительной диареей. Аутоиммунная энтеропатия наблюдается преимущественно у младенцев. Тяжелым течением отличается наследственная форма, называемая синдромом IPEX (сцепленный с Х-хромосомой синдром, включающий иммунную дисрегуляцию, полиэндокринопатию и энтеропатию). Аутоиммунная энтеропатия возникает вследствие зародышевой мутации гена *FOXP3*, расположенного на Х-хромосоме [52]. FOXP3 является фактором транскрипции, экспрессируемым регуляторными Т-клетками CD4+ [53]. У лиц с синдромом IPEX и мутациями *FOXP3* отмечают нарушение функции регуляторных Т-клеток. При менее тяжелой аутоиммунной энтеропатии присутствуют и другие дефекты функции регуляторных Т-клеток. Часто обнаруживаются аутоантитела к энтероцитам и бокаловидным клеткам, а у некоторых пациентов могут присутствовать антитела к париетальным клеткам и клеткам островков Лангерганса.

В тонкой кишке количество внутриэпителиальных лимфоцитов может быть увеличено, но не настолько, как при целиакии. Кроме того, часто определяются внутриэпителиальные нейтрофилы. Для лечения используют иммуносупрессивные препараты, например циклоспорин, и трансплантацию костного мозга [54].

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дисахаридазы, включая лактазу, локализуются на апикальной мембране щеточной каемки ворсин абсорбирующих эпителиальных клеток. Дефект является биохимическим, поэтому гистологическое исследование биоптатов обычно неинформативно. Лактазная недостаточность бывает двух типов:

- *врожденная лактазная недостаточность*. Ассоциируется с мутацией гена, кодирующего синтез лактазы [55], и является аутосомно-рецессивным заболеванием. Наблюдается редко и проявляется метеоризмом и профузной диареей с водянистым, пенистым стулом после употребления молока и продуктов, содержащих лактозу. Симптомы стихают после прекращения употребления этих продуктов, когда из просвета кишки удаляется осмотически активная, но неабсорбированная лактоза;
- *приобретенная лактазная недостаточность*. Ассоциируется со снижением экспрессии гена, кодирующего синтез лактазы. Особенно часто наблюдается у коренных жителей Америки, лиц с темным цветом кожи и китайцев. Заболевание манифестирует при появлении в рационе цельного молока. Иногда лактазную недостаточность провоцируют вирусные или бактериальные кишечные инфекции. Симптомы (чувство переполнения желудка, диарея и метеоризм) появляются вследствие ферментации неабсорбированных сахаров кишечными бактериями при употреблении молочных продуктов, содержащих лактозу.

АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Абеталипопротеинемия — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся неспособностью организма человека секретировать липопротеины, богатые триглицеридами.

Абеталипопротеинемия возникает из-за мутации гена микросомального транспортного белка, который катализирует перенос триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов. Энтероциты с дефицитом

этого белка не способны выводить липопротеины и свободные жирные кислоты. В результате моноглицериды не связываются в хиломикроны, а триглицериды накапливаются в эпителиальных клетках.

Мальабсорбция при абеталипопротеинемии возникает вследствие нарушения трансэпителиального транспорта. Липидные вакуоли в эпителиальных клетках тонкой кишки заметны при световой микроскопии и лучше видны при специальном окрашивании на липиды (например, Oil Red-O), особенно после приема жирной пищи.

Абеталипопротеинемия манифестирует в раннем детском возрасте. В клинической картине доминируют плохая прибавка массы тела, диарея и стеаторея. В плазме крови больных полностью отсутствуют липопротеины, содержащие аполипопротеин B, несмотря на то что ген, кодирующий синтез аполипопротеина B, не поврежден. Нарушение всасывания эссенциальных жирных кислот приводит к дефициту жирорастворимых витаминов, а также нарушениям структуры липидных мембран, что можно выявить по наличию в мазках периферической крови акантоцитных эритроцитов (акантоцитов).

Инфекционный энтероколит

Симптомы инфекционного энтероколита разнообразны и включают диарею, боль в животе, императивные позывы на дефекацию, дискомфорт в перианальной области, недержание кала и кровотечение. Это заболевание в развивающихся странах ежедневно уносит жизни более 12 тыс. детей. Почти 50% смертей во всем мире среди детей в возрасте до 5 лет обусловлены инфекционным энтероколитом. Самой частой его причиной являются бактериальные инфекции, например энтеротоксигенная *E. coli* (табл. 17.7).

Возбудители варьируют в зависимости от возраста, характера питания и иммунного статуса пациента, а также от факторов окружающей среды. Например, эпидемии холеры чаще возникают в районах с плохими санитарно-гигиеническими условиями, обусловленными неадекватными мерами по охране здоровья населения или стихийными бедствиями и войнами. Инфекционную диарею у детей, которая может привести к тяжелой дегидратации и метаболическому ацидозу, обычно вызывают кишечные вирусы.

ХОЛЕРА

Холерный вибрион (*V. cholerae*) — это грамотрицательная бактерия в форме запятой. *V. cholerae* является возбудителем холеры (заболевания, которое во все исторические периоды было эндемичным для долины реки Ганг в Индии и Бангладеш). С 1817 г. было зарегистрировано 7 пандемий холеры, распространявшихся по морским торговым путям в Европу, Австралию и Америку [56]. По необъяснимым причинам эти пандемии прекратились, и холера отступила назад, в долину реки Ганг. Холера персистирует также в странах Мексиканского залива.

V. cholerae передаются в основном через зараженную воду. Также они могут присутствовать в пищевых продуктах. Например, спорадические случаи холеры в странах Северной Америки связаны с употреблением морепродуктов. Для большинства климатических зон характерны выраженные сезонные колебания заболеваемости холерой, обусловленные быстрым ростом *V. cholerae* при высоких температурах окружающей среды. Единственным резервуаром возбудителя среди животных служат некоторые моллюски и планктон. Относительно небольшое число серотипов *V. cholerae* являются патогенными, однако и остальные виды могут вызывать заболевание. Например, *V. parahaemolyticus* — самая частая в США причина гастроэнтерита, связанного с употреблением морепродуктов [57].

Патогенез. Несмотря на тяжелую диарею, *Vibrio* spp. являются неинвазивными микроорганизмами, которые живут и размножаются в просвете кишки. Вызывает заболевание выделяемый вибрионом *холерный токсин* (энтеротоксин, синтез которого закодирован в геноме вирулентного фага, инфицирующего *V. cholerae*). Однако для бактериальной колонизации необходимы жгутиковые белки, обеспечивающие подвижность и прикрепление бактерии к стенке кишки. Гемагглютинин — это металлопротеиназа, необходимая для отделения возбудителя от кишечной стенки и выделения его с каловыми массами. Механизм, посредством которого холерный токсин вызывает диарею, хорошо изучен (рис. 17.27).

Холерный токсин состоит из пяти B-субъединиц и одной A-субъединицы. B-субъединицы связываются с ганглиозидом GM1 на поверхности эпителиальных клеток кишечника и посредством эндоцитоза переносятся в эндоплазматическую сеть. Такой процесс назван *ретроградным транспортом* [58]. Внутри эндоплазматической сети A-субъединица укорачивается под действием белковой дисульфидной изомеразы, затем разворачивается и высвобождается системами, ответственными за транспорт несвернутых белков из эндоплазматической сети в цитоплазму. Такие несвернутые белки обычно уничтожаются протеасомами, однако A-субъединица избегает разрушения, сворачиваясь в цитоплазме.

Далее свернутая A-субъединица взаимодействует с цитоплазматическими факторами аденозиндифосфатрибозилирования, присоединяя аденозиндифосфатрибозу, тем самым активируя белок $G_{s\alpha}$. Активированный белок стимулирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного цАМФ и открытию эпителиального канала CFTR, через который хлор выходит в просвет кишки. Это вызывает секрецию бикарбонатов, натрия и воды и развитие массивной диареи. цАМФ также подавляет обратное всасывание хлора и натрия. Примечательно, что в биоптатах слизистой оболочки выявляются только минимальные признаки повреждения.

Клинические признаки. У большинства больных заболевание протекает бессимптомно или проявляется легкой диареей. После инкубационного периода, который продолжается 1–5 дней, и при тяжелой

ТАБЛИЦА 17.7 Признаки бактериальных энтероколитов

Инфекция	Распространенность	Резервуар	Путь передачи	Эпидемиология/ группы населения	Локализация поражения в ЖКТ	Симптомы	Осложнения
Холера	Индия, Африка	Моллюски	Фекально-оральный, водный	Спорадическая, эндемическая, эпидемическая	Тонкая кишка	Тяжелая водянистая диарея	Дегидратация, электролитный дисбаланс
Кампилобактерный энтероколит	Развитые страны	Куры, овцы, свиньи, крупный рогатый скот	Пищевой (мясо домашней птицы, молоко и др.)	Спорадический/ дети, туристы	Толстая кишка	Водянистая или кровавая диарея	Артрит, синдром Гийена–Барре
Шигеллез	Развивающиеся страны	Человек	Фекально-оральный, пищевой, водный	Дети	Дистальный отдел толстой кишки, подвздошная кишка	Кровавая диарея	Синдром Рейтера, гемолитико-уремический синдром
Сальмонеллез	По всему миру	Домашняя птица, скот, пресмыкающиеся	Пищевой (мясо, в т.ч. домашней птицы, яйца, молоко)	Дети, пожилые люди	Толстая кишка, тонкая кишка	Водянистая или кровавая диарея	Сепсис, абсцессы
Брюшной тиф	Индия, Мексика, Филиппины	Человек	Фекально-оральный, водный	Дети, подростки, туристы	Тонкая кишка	Кровавая диарея, лихорадка	Хроническая инфекция, носительство, энцефалопатия, миокардит
Иерсиниоз	Северная и Центральная Европа	Свиньи	Пищевой (свинина, молоко), водный	Групповые случаи	Подвздошная кишка, аппендикс, проксимальный отдел толстой кишки	Боль в животе, лихорадка, диарея	Аутоиммунные, например синдром Рейтера
Колиэнтерит							
Энтеротоксигенный	Развивающиеся страны	Неизвестно	Пищевой, фекально-оральный	Младенцы, подростки, туристы	Тонкая кишка	Тяжелая водянистая диарея	Дегидратация, электролитный дисбаланс
Энтерогеморрагический	По всему миру	Широко распространена, включая крупный рогатый скот	Пищевой (красное мясо, молоко, продукты их переработки)	Спорадический, эпидемический	Толстая кишка	Кровавая диарея	Гемолитико-уремический синдром
Энтероинвазивный	Развивающиеся страны	Неизвестно	Пищевой (сыры и другие продукты), водный	Маленькие дети	Толстая кишка	Кровавая диарея	Неизвестно
Энтероагрегативный	По всему миру	Неизвестно	Неизвестно	Дети, взрослые, туристы	Толстая кишка	Некровавая диарея без лихорадки	Плохо изучены
Псевдомембранозный колит	Развивающиеся страны	Человек	Внутрибольничный	Иммуносупрессия, антибиотикотерапия	Толстая кишка	Водянистая диарея, лихорадка	Рецидив
Болезнь Уиппла	Село > город	Неизвестно	Неизвестно	Редко	Тонкая кишка	Мальабсорбция	Артрит, болезни ЦНС
Микобактериальная инфекция	По всему миру	Неизвестно	Неизвестно	Иммуносупрессия	Тонкая кишка	Мальабсорбция	Пневмония, инфекция в других местах

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система.

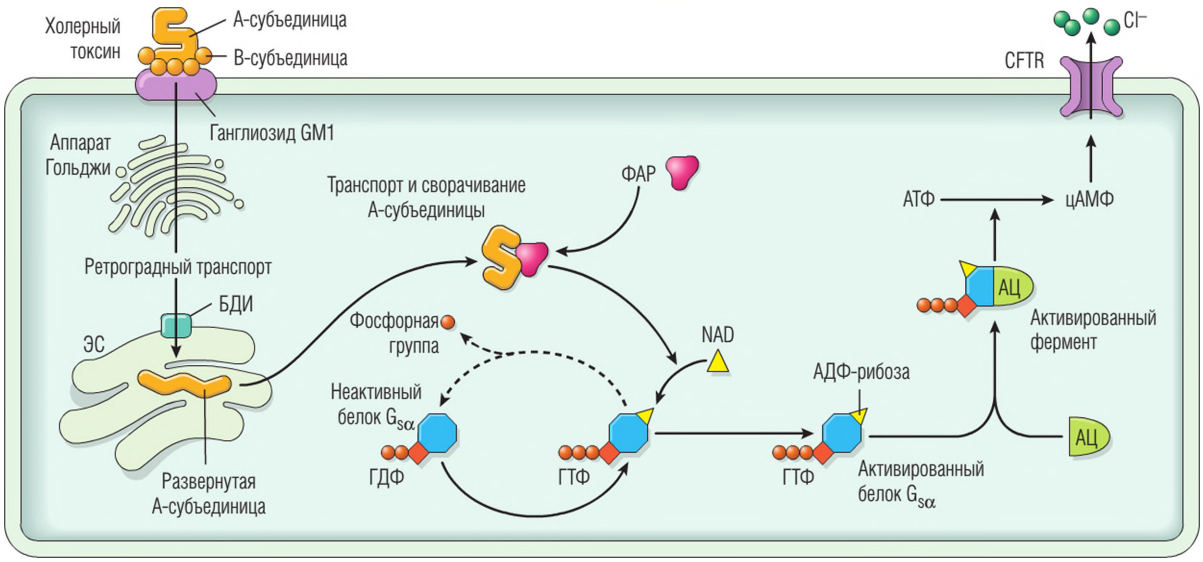


РИС. 17.27 Механизмы транспортировки и передачи сигнала холерного токсина. После ретроградного транспорта в эндоплазматическую сеть (ЭС) А-субъединица укорачивается под действием белковой дисульфидной изомеразы (БДИ), затем разворачивается и проходит через цитоплазму эпителиальной клетки. Вместе с цитоплазматическим фактором АДФ-рибозилирования (ФАР) А-субъединица активирует белок $G_{s\alpha}$. Затем активированный белок $G_{s\alpha}$ связывается и активирует аденилатциклазу (АЦ), в результате увеличивается количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и открывается канал трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), что приводит к повышенной секреции хлора и диарее. NAD — никотинамидадениндинуклеотид; АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

форме заболевания внезапно начинаются водянистая диарея и рвота. Каловые массы напоминают рисовый отвар и иногда имеют рыбный запах. Интенсивность диареи может достигать 1 л/час, что приводит к обезвоживанию, гипотензии, ригидности мышц, анурии, шоку, потере сознания и смерти. Большинство летальных исходов наступают в течение первых 24 час после начала заболевания. При отсутствии лечения смертность от тяжелой холеры достигает 50%, а своевременное восполнение потерь жидкости может спасти жизнь более чем 99% пациентов, при этом часто достаточно только оральной регидратации [59]. Поскольку молекулярный патогенез заболевания хорошо изучен, разрабатываются новые методы его лечения, включая применение ингибиторов CFTR, блокирующих секрецию хлора и предотвращающих развитие диареи [60]. Эффективной в долгосрочной перспективе может оказаться и профилактическая вакцинация [61].

КАМПИЛОБАКТЕРНЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

C. jejuni является самым частым бактериальным возбудителем кишечных инфекций в развитых странах [57] и одной из основных причин так называемой *диареи путешественников*. Большинство случаев вызваны употреблением в пищу неправильно приготовленного мяса курицы, но причиной заболевания также может быть употребление непастеризованного молока или зараженной воды.

Патогенез. Патогенез капилобактерного энтероколита изучен не до конца, однако установлены основные факторы вирулентности этой бактерии: подвижность, адгезия, выработка токсина и инвазия. Подвижность *C. jejuni* обеспечивает жгутик. Он, в свою очередь, способствует адгезии и колонизации микроорганизмов, что необходимо для инвазии в слизистую оболочку. Некоторые штаммы *C. jejuni* выделяют холероподобный энтеротоксин и цитотоксины, повреждающие эпителий.

Дизентериеподобная форма заболевания обычно развивается при заражении некоторыми энтероинвазивными штаммами *C. jejuni*. *Тифоподобная форма* возникает, когда бактерии пролиферируют в собственной пластинке слизистой оболочки и лимфатических узлах брыжейки.

Инфицирование *C. jejuni* может привести к реактивному артриту, главным образом у пациентов с гаплотипом HLA-B27. Другие внекишечные осложнения, включая узловатую эритему и синдром Гийена–Барре, возникают вследствие аутоиммунного воспаления периферических нервов и не связаны с системой HLA [62]. В патогенезе синдрома Гийена–Барре определенную роль может играть феномен молекулярной мимикрии: антитела к липополисахаридам *C. jejuni* перекрестно реагируют с ганглиозидами периферической и центральной нервной системы. Кроме того, у 15–50% лиц с синдромом Гийена–Барре в посевах кала отмечается рост *C. jejuni* или появление циркулирующих антител к ней [63]. К счастью, синдром Гийена–Барре развивается менее чем у 0,1% лиц, инфицированных *C. jejuni*.

Морфология. *C. jejuni* является грамотрицательной жгутиковой бактерией, имеющей форму запятой. Диагноз ставят главным образом на основании положительного посева каловых масс, поскольку морфологическая картина заболевания неспецифична и представлена острым активным поверхностным колитом, который на-

блюдается при многих формах инфекционного колита [64]. Отмечаются выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки нейтрофилами, а также многочисленные внутриэпителиальные нейтрофилы, особенно в поверхностных отделах слизистой оболочки (рис. 17.28А). Возможны *криптит* (нейтрофилы в стенке кишечных крипт) и *крипт-абсцессы* (скопления нейтрофилов в просвете крипт). Важно отметить, что строение крипт не нарушено (*см.* рис. 17.28Г), хотя его бывает трудно оценить в случаях выраженного повреждения слизистой оболочки.

Клинические признаки. Для развития заболевания достаточно всего 500 бактерий *C. jejuni*. Инкубационный период составляет до 8 дней. Основным симптомом, возникающим остро или после гриппоподобного продромального периода, является водянистый стул, а у 15% пациентов развивается дизентериеподобная симптоматика. После выздоровления пациенты могут выделять бактерии более 1 мес. Антибиотикотерапия обычно не нужна.

ШИГЕЛЛЕЗ

Шигеллы (*Shigella* spp.) представляют собой грамотрицательные бактерии, которые были впервые выделены во время эпидемии *красной* (*кровавой*) *диареи* в Японии в 1897 г. (в России инфекцию, вызванную шигеллами, называют *дизентерией*. — *Прим. научн. ред. перев.*). В настоящее время известны 4 основных штамма этих микроорганизмов. Шигеллы являются неинкапсулированными, неподвижными, факультативными анаэробами, относящимися к семейству *Enterobacteriaceae*, и очень напоминают энтероинвазивную *E. coli*.

Человек — единственный известный резервуар этого микроорганизма. Бактерии *Shigella* spp. служат одной из самых частых причин шигеллеза. Установлено, что ежегодно в мире регистрируют 165 млн новых случаев шигеллеза [65]. Инфицирующая доза для шигелл — не более нескольких сотен микроорганизмов, а в 1 г фекалий в острый период болезни содержится 10^9 микроорганизмов. Вследствие этого шигеллы быстро передаются человеку фекально-оральным путем или через зараженную воду и продукты.

В США и странах Европы заболевание чаще наблюдается у детей, посещающих детские учреждения, среди рабочих-мигрантов, туристов, посещающих развивающиеся страны, и лиц, проживающих в домах-интернатах [66, 67]. Подавляющее большинство случаев шигеллеза, а также связанных с этой бактерией летальных исходов приходится на детей в возрасте до 5 лет. В эндемичных для *Shigella* spp. странах эта бактерия является причиной 10% всех болезней детского возраста, сопровождающихся диареей, а также 75% летальных исходов диареи [65, 68].

Патогенез. Шигеллы устойчивы к воздействию кислого желудочного содержимого, чем и объясняется экстремально низкая инфицирующая доза. Достигнув кишечника, микроорганизмы захватываются М-клетками эпителия, специализирующимися на захвате и презентировании антигенов. Шигеллы размножаются внутри этих клеток, выходят в собственную пластинку слизистой оболочки кишки и фагоцитируются макрофагами, вызывая их апоптоз. Развивается воспалительная реакция, повреждающая поверхностный эпителий, что позволяет шигеллам из просвета кишки проникать к базолатеральной мембране колоноцитов (еще один

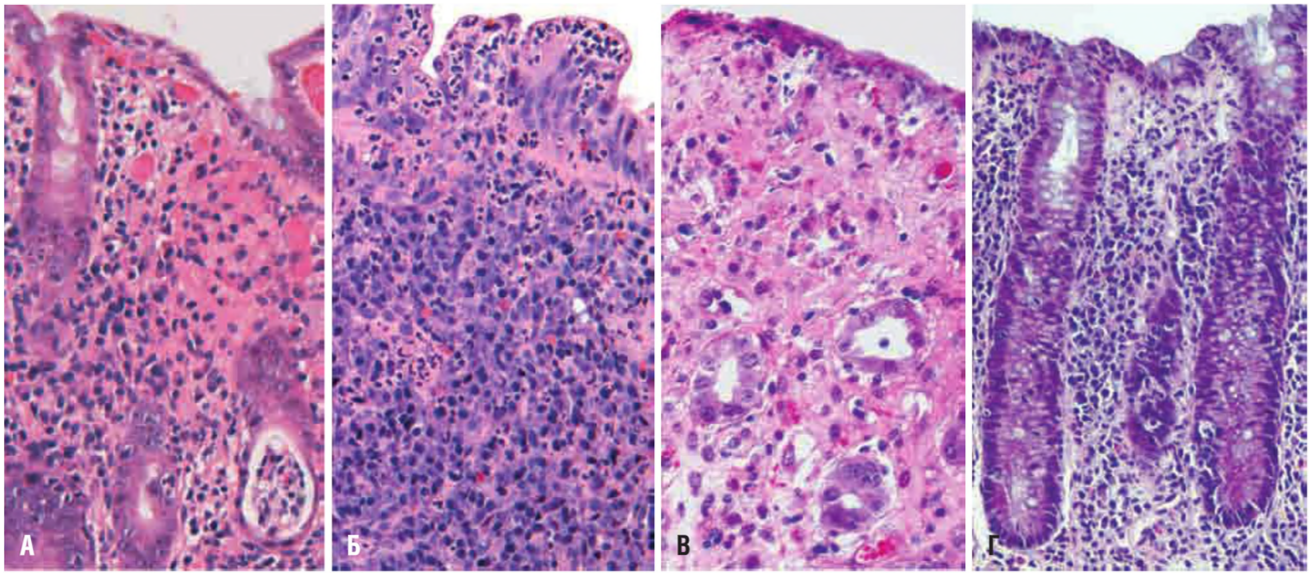


РИС. 17.28 Бактериальный энтероколит. **(А)** Инфекция *Campylobacter jejuni* вызывает острый активный колит. В поверхностном эпителии и эпителии кишечных крипт видны нейтрофилы, а внизу справа — крипт-абсцесс. **(Б)** При иерсиниозе поверхностный эпителий может быть разрушен нейтрофилами, а собственная пластинка слизистой оболочки кишки плотно инфильтрирована плазматическими клетками с примесью лимфоцитов и нейтрофилов. **(В)** Энтерогеморрагическая *Escherichia coli* серотипа O157:H7 приводит к ишемиеподобным морфологическим изменениям слизистой оболочки с поверхностной атрофией и эрозиями. **(Г)** Инфекция, вызванная энтероинвазивной *Escherichia coli*, сходна с другими острыми активными колитами. Отмечаются сохранная структура кишечных крипт и равномерно распределенные многочисленные внутриэпителиальные нейтрофилы.

путь проникновения возбудителя в эпителий). Все штаммы *Shigella* spp. содержат вирулентные плазмиды, часть которых кодирует синтез компонентов секреторной системы типа III, способствующий прямому введению бактериальных белков в цитоплазму клетки организма-хозяина. *S. dysenteriae* серотипа 1 также выделяет цитотоксин — токсин Шига, подавляющий синтез эукариотического белка, что приводит к повреждению и гибели клеток организма-хозяина [69].

Морфология. Инфекция, вызванная шигеллами, наиболее выражена в дистальном отделе ободочной кишки, однако в патологический процесс может вовлекаться и подвздошная кишка, что, вероятно, объясняется большим количеством М-клеток в эпителии над пейеровыми бляшками. В слизистой оболочке определяются кровоизлияния и язвы, также могут присутствовать псевдомембраны. Гистологические изменения в ранней стадии заболевания сходны с таковыми при других формах острого инфекционного колита, таких как кампилобактерный колит. Поскольку возбудитель обладает тропизмом к М-клеткам, то образуются афтозные язвы, сходные с язвами при болезни Крона. Дифференцировать шигеллез и хроническое воспалительное заболевание кишечника часто затруднительно, особенно если инфекция сопровождается нарушением строения кишечных крипт.

Клинические признаки. После инкубационного периода длительностью до 4 дней шигеллы вызывают *острое* заболевание с диареей, лихорадкой и болью в животе, которые сохраняются до 6 дней. У ≈ 50% пациентов водянистая фаза диареи прогрессирует в дизентерийную фазу, при этом симптомы заболевания могут персистировать в течение 1 мес. *Подострое* заболевание, которое редко наблюдается у взрослых, характеризуется умеренно выраженной диареей с восковидным стулом в течение нескольких недель и иногда напоминает начальную стадию неспецифического язвенного колита [68]. Продолжительность заболевания у детей обычно короче, однако протекает оно значительно тяжелее. Для подтверждения шигеллеза необходимо выделение культуры возбудителя из фекалий. Осложнения шигеллеза возникают редко и включают типичную триаду симптомов: асептический артрит, уретрит и конъюнктивит. Синдром Рейтера наблюдается преимущественно у мужчин в возрасте 20–40 лет с гаплотипом HLA-B27. Гемолитико-уремический синдром, который обычно возникает при инфекции, вызванной *энтерогеморрагической E. coli*, может развиться и после инфекции, вызванной *S. dysenteriae* серотипа 1, который секретирует токсин Шига (*см.* главу 20) [69–71]. Лечение антибиотиками сокращает длительность заболевания и период, в течение которого возбудитель выделяется из фекалий пациента. Антидиарейная терапия противопоказана, поскольку может увеличивать продолжительность болезни и замедлять деконтаминацию.

САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

Salmonella spp. — это грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные прежде всего *S. typhi*, вызывающей брюшной тиф (*см.* далее), а также нетифоидными сальмонеллами. Нетифоидную сальмонеллезную инфекцию обычно вызывает *S. enteritidis*. В США ежегодно регистрируют более 1 млн случаев сальмонеллеза (в других странах его распространенность еще выше). Чаще всего инфекция наблюдается у детей младшего возраста и пожилых людей. Пик заболеваемости приходится на летний период и раннюю осень. Передача возбудителя обычно осуществляется через зараженные продукты питания, особенно сырое и плохо обработанное мясо, птицу, яйца и молоко.

Патогенез. Для развития инфекции достаточно очень небольшого количества живых сальмонелл (оно может быть еще меньше при сниженной кислотности желудочного сока, обусловленной атрофическим гастритом или лечением антацидными препаратами). Сальмонелла имеет вирулентные гены, которые кодируют синтез компонентов секреторной системы типа III, способной переносить бактериальные белки в М-клетки и энтероциты. Эти белки активируют малые гуанозинтрифосфатазы (ГТФазы) семейства Rho клетки организма-хозяина, запуская перестройку актина и захват бактерий, ведущий к их росту внутри фагосом. Кроме того, флагеллин, основной белок бактериального жгутика, активирует TLR5 в клетке организма-хозяина и усиливает очаговую воспалительную реакцию [72]. Аналогично липополисахариды бактериальной стенки активируют TLR4, хотя некоторые штаммы сальмонелл экспрессируют вирулентный фактор, препятствующий активации TLR4. Сальмонеллы также выделяют молекулы, индуцирующие высвобождение эпителиальными клетками эйкозаноидного гепоксилина А3, что приводит к хемотаксису нейтрофилов в просвет кишки и усиливает повреждение слизистой оболочки [73]. Иммунная реакция слизистой оболочки, опосредованная через T_H17-клетки, ограничивает инфекцию только толстой кишкой.

Морфология. Макро- и микроскопические признаки *сальмонеллезного энтерита* неспецифические и подобны таковым при остром *кампилобактерном* или *шигеллезном колите*. Для постановки диагноза необходимо выделение возбудителя из фекалий.

Клинические признаки. Сальмонеллезная инфекция клинически неотличима от других кишечных инфекций. Симптомы заболевания варьируют от частого жидкого стула до холероподобной профузной диареи и дизентериеподобных симптомов. Лихорадка обычно разрешается в течение 2 дней, но диарея может сохраняться в течение недели, а микроорганизмы могут выделяться с фекалиями в течение нескольких недель после выздоровления.

В большинстве случаев антибиотикотерапия не рекомендуется, поскольку она может удлинить период носительства и даже вызвать рецидив заболевания. Кроме того, она обычно не влияет на продолжительность диареи [74]. В большинстве случаев инфекция самокупируется, летальные исходы редки. Риск тяжелого течения заболевания и осложнений повышен у пациентов со злокачественными опухолями, имму-

носупрессией, алкоголизмом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, серповидно-клеточной и гемолитической анемией.

БРЮШНОЙ ТИФ

Возбудителями брюшного тифа являются *S. typhi* и *S. paratyphi*. Ежегодно в мире брюшным тифом заболевают почти 30 млн человек. Большинство случаев заболевания приходится на эндемичные страны и связано с инфицированием *S. typhi*, тогда как инфицирование *S. paratyphi* более распространено среди путешественников [75], вероятно вследствие того, что они обычно вакцинированы против *S. typhi* (в настоящее время отсутствует эффективная вакцина против *S. paratyphi*). В эндемичных регионах чаще заболевают дети и подростки, однако в развитых странах возрастные различия отсутствуют. Инфицированию наиболее подвержены туристы, посещающие Индию, Мексику, Филиппины, Пакистан, Сальвадор и Гаити [76]. Как и в случае с шигеллами, люди являются единственным резервуаром для *S. typhi* и *S. paratyphi*, а передача инфекции от человека к человеку происходит бытовым путем или через зараженные продукты питания и воду. Колонизация желчного пузыря *S. typhi* или *S. paratyphi* может быть связана с наличием в нем желчных камней и состоянием хронического носительства.

Патогенез. *S. typhi* обладает способностью выживать в кислом желудочном содержимом и, достигнув тонкой кишки, проникает в М-клетки. Затем микроорганизмы захватываются мононуклеарными клетками подлежащей лимфоидной ткани. В отличие от *S. enteritidis*, *S. typhi* обладает способностью распространяться по лимфатическим и кровеносным сосудам. Это вызывает системную реактивную гиперплазию фагоцитов и лимфоидной ткани.

Морфология. Инфекция приводит к увеличению пейеровых бляшек в терминальном отделе подвздошной кишки с формированием четко очерченных возвышений, достигающих 8 см в диаметре. Также увеличиваются брыжеечные лимфатические узлы. В поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки скапливаются нейтрофилы. Там же присутствуют макрофаги, содержащие бактерии, эритроциты и ядерный детрит, а также лимфоциты и плазматические клетки. Отторжение слизистой оболочки сопровождается формированием овальных язв, ориентированных вдоль оси подвздошной кишки, которые могут перфорироваться. Лимфатические узлы брыжейки также содержат возбудителя и увеличиваются за счет накопления гистиоцитов. Селезенка увеличена, мягкой консистенции, с однородной бледно-красной пульпой, стертыми очертаниями фолликулов и выраженной гиперплазией фагоцитов. В печени определяются мелкие, хаотично расположенные зоны некроза паренхимы, в которых гепатоциты замещены скоплениями макрофагов, — *тифозные узелки*, которые также могут формироваться в костном мозге и лимфатических узлах.

Клинические признаки. После *короткой бессимптомной фазы*, которая сменяется бактериемией и лихорадкой с гриппоподобными симптомами, у заболевших наблюдаются боль и метеоризм, тошнота, рвота, кровавая диарея и анорексия [77]. В *лихорадочной фазе* возбудитель присутствует в крови у более чем 90% заболевших, что обосновывает необходимость проведения антибиотикотерапии с целью предотвращения прогрессирования заболевания [76]. У пациентов, которые не получили лечение, лихорадочная фаза сохраняется в течение 2 нед, проявляясь высокой лихорадкой и болью в животе, что может напоминать клинику аппендицита. На коже груди и живота появляются *брюшнотифозные розеолы* — мелкие эритематозные макулопапулезные образования [77]. У пациентов, переживших лихорадочную фазу заболевания, симптомы уменьшаются через несколько недель, хотя иногда возникает рецидив [77]. Системное распространение инфекции может вызвать *внекишечные осложнения*, включая энцефалопатию, менингит, эпилепсию, эндокардит, миокардит, пневмонию и холецистит. Пациенты с серповидно-клеточной анемией особенно предрасположены к развитию *сальмонеллезного остеомиелита*.

ИЕРСИНИОЗ

Патогенными для человека являются три вида иерсиний: *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, вызывающие заболевания ЖКТ, и *Y. pestis* — возбудитель легочной и бубонной чумы (*см.* главу 8). Иерсиниозная инфекция ЖКТ наиболее распространена в Европе и Северной Америке и обычно связана с употреблением свинины, непастеризованного молока и зараженной воды. Распространенность *Y. enterocolitica* выше, чем *Y. pseudotuberculosis*, при этом вспышки инфекции чаще возникают зимой, что, возможно, связано с нарушениями процесса приготовления пищи во время зимних праздников.

Патогенез. Иерсинии проникают в М-клетки и, используя поверхностные бактериальные молекулы (*адгезины*), связываются с интегринами β_1 клетки организма-хозяина. Патогенные участки бактериального генома кодируют синтез системы, обеспечивающей захват и транспорт железа. Сходную систему транспорта железа имеют *E. coli*, клебсиеллы, сальмонеллы и энтеробактерии. Железо повышает вирулентность иерсиний и стимулирует их системное распространение. Этот факт объясняет, почему у людей с гемолитической анемией или гемохроматозом чаще развивается сепсис и выше риск летального исхода [78].

Морфология. При инфекции, вызванной иерсиниями, преимущественно поражаются подвздошная кишка, червеобразный отросток и проксимальный отдел ободочной кишки (*см.* рис. 17.28Б). Микроорганизмы размножаются во внеклеточном пространстве лимфоидной ткани, что приводит к гиперплазии регионарных лимфатических узлов и пейеровых бляшек, а также к утолщению кишечной стенки [79]. В слизистой оболочке, покрывающей лимфоидную ткань, могут происходить кровоизлияния и формироваться афтозные язвы — признаки, которые наряду с нейтрофильной инфильтрацией (*см.* рис. 17.28Б) и гранулемами увеличивают вероятность постановки ошибочного диагноза «болезнь Крона».

Клинические признаки. Больные, инфицированные иерсиниями, обычно жалуются на боль в животе, также могут наблюдаться лихорадка и диарея. Часто отмечаются тошнота, рвота и болезненность при пальпации живота. Инвазия возбудителя в пейеровы бляшки с последующим вовлечением регионарных лимфатических узлов может проявляться у подростков и молодых людей клиническими признаками острого аппендицита. У детей младшего возраста преобладают энтерит и колит. Часто наблюдаются внекишечные симптомы в виде фарингита, артралгии и узловатой эритемы. Возбудитель может быть выделен из посевов фекалий на специальный для иерсиний агар, а в случае внекишечных проявлений заболевания — в образцах из лимфатических узлов или крови [80]. Описаны постинфекционные осложнения заболевания: асептический артрит, синдром Рейтера, миокардит, гломерулонефрит и тиреоидит.

КОЛИЭНТЕРИТ

Кишечные палочки (*E. coli*) являются грамотрицательными бактериями, которые обитают в ЖКТ в норме. Большинство из них непатогенны, но некоторые могут вызывать у человека различные заболевания, которые классифицируют согласно морфологии, механизму патогенного воздействия и поведению возбудителя *in vitro*. Основные клинически значимые подгруппы представлены энтеротоксигенными *E. coli* (ETEC), энтерогеморрагическими *E. coli* (EHEC), энтероинвазивными *E. coli* (EIEC) и энтероагрегативными *E. coli* (EAEC).

Энтеротоксигенные E. coli. ETEC являются основной причиной диареи путешественников и передаются через зараженные продукты питания или воду. Инфекция широко распространена в развивающихся странах, при этом к ней наиболее восприимчивы дети младше 2 лет. ETEC выделяет термолабильный токсин и термостабильный токсин, которые индуцируют секрецию хлора и воды и подавляют всасывание жидкости в кишечнике. *Термолабильный токсин* сходен с холерным токсином и активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации цАМФ в клетках. Это стимулирует секрецию хлора и одновременно подавляет их всасывание. *Термостабильный токсин*, который гомологичен регуляторному белку млекопитающих гуанилину, связывается с гуанилатциклазой и увеличивает количество внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата. При этом нарушение транспорта веществ аналогично происходящему под влиянием термолабильного токсина. Как и при холере, гистологические изменения при инфекции ETEC минимальны. Симптомами являются невоспалительная секреторная диарея, дегидратация и шок (в тяжелых случаях).

Энтерогеморрагические E. coli. EHEC подразделяют на серотипы O157:H7 и не-O157:H7. В развитых странах крупные вспышки инфекции, вызванные серотипом O157:H7, связаны с употреблением неправильно приготовленных блюд из мясного фарша, например в ресторанах быстрого питания. Источником инфекции также могут быть зараженные молоко и овощи. Оба серотипа выделяют шигаподобные токсины, а морфологические изменения (*см.* рис. 17.28В) и клинические симптомы подобны таковым при инфекции *S. dysenteriae*. Штаммы EHEC серотипа O157:H7 чаще вызывают крупные вспышки заболевания, кровавую диарею и гемолитико-уремический синдром, чем серотип не-O157:H7

Энтероинвазивные E. coli. EIEC бактериологически сходны с шигеллами и передаются человеку через продукты питания, воду или при непосредственном контакте с носителем инфекции. EIEC не выделяют токсины, а проникают в эпителиальные клетки, что приводит к появлению неспецифических признаков острого активного колита (*см.* рис. 17.28Г). В развивающихся странах инфекции, вызванные EIEC, распространены среди детей младшего возраста, а в развитых странах наблюдаются в виде отдельных вспышек заболевания.

Энтероагрегативные E. coli. EAEC были выделены благодаря их уникальному свойству прикрепляться к эпителиальным клеткам кишечника. В настоящее время EAEC служат причиной диареи у местного населения как в развитых, так и в развивающихся странах, а также диареи путешественников [81]. EAEC вызывают диарею без примеси крови, но диарея может быть длительной у лиц со СПИДом. EAEC прикрепляются к энтероцитам с помощью *адгезивных белков бахромок* и *дисперсина* (поверхностного бактериального белка, нейтрализующего отрицательный заряд липополисахаридов внешнего слоя клеточной мембраны). EAEC выделяют энтеротоксины, сходные с энтеротоксином шигелл и термостабильным токсином кишечной палочки. Гистологические изменения при этой инфекции минимальны, характерные повреждения определяются только при электронной микроскопии [82].

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

Псевдомембранозный колит, также называемый *антибиотикоассоциированным колитом* или *антибиотикоассоциированной диареей*, обычно вызывают *C. difficile*, а также сальмонеллы, *C. perfringens* типа A и *S. aureus*. Термин «антибиотикоассоциированная диарея» применяют по отношению к диарее, развившейся после курса антибиотикотерапии независимо от ее возбудителя. Два последних микроорганизма выделяют энтеротоксины и являются частой причиной пищевого отравления.

Патогенез. Нарушение баланса микрофлоры толстой кишки после антибиотикотерапии приводит к усиленному росту *C. difficile*. И хотя это актуально для практически любого антибиотика, чаще такие изменения происходят при приеме цефалоспоринов третьего поколения. Иммуносупрессия является предрасполагающим фактором для развития колита, вызванного *C. difficile*. Токсины, выделяемые *C. difficile*, вызывают рибозилирование малых ГТФаз, таких как Rho, что приводит к разрушению цитоскелета эпителиальных клеток, утрате плотных контактов, высвобождению цитокинов и апоптозу [83]. Механизмы, посредством

которых эти процессы приводят к характерным морфологическим изменениям при псевдомембранозном колите, изучены недостаточно.

Морфология. Псевдомембранозный колит с развернутой клинической картиной сопровождается образованием *псевдомембран* (рис. 17.29А, Б), состоящих из воспалительных клеток и тканевого детрита и расположенных в зоне повреждения слизистой оболочки толстой кишки. Псевдомембраны не являются специфическим признаком псевдомембранозного колита и могут образовываться при ишемии и некротизирующих инфекциях, однако другие морфологические изменения такого колита достаточно специфичны. Поверхностный эпителий слущен, в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки кишки определяются плотные инфильтраты из нейтрофилов, а в просвете капилляров — единичные фибриновые тромбы. Поверхностные отделы крипт расширены за счет слизисто-гнойного экссудата (выход нейтрофилов из крипт напоминает картину извержения вулкана) (*см.* рис. 17.29В). Экссудат из таких крипт сливается и формирует псевдомембраны.

Клинические признаки. К факторам риска псевдомембранозного колита относят пожилой возраст, госпитализацию и лечение антибиотиками. *C. difficile* особенно распространен в стационарах. Он колонизирует порядка 30% госпитализированных взрослых больных (что в 10 раз больше, чем в общей популяции), однако у большинства из них заболевание не развивается. У пациентов с псевдомембранозным колитом отмечаются лихорадка, лейкоцитоз, боль в животе, судороги, гипоальбуминемия, водянистая диарея и дегидратация. В каловых массах могут присутствовать лейкоциты и скрытая кровь, но кровавая диарея возникает редко. Диагноз «псевдомембранозный колит, ассоциированный с *C. difficile*» обычно основан на выявлении токсина *C. difficile*, а не на выделении возбудителя в культуре ткани и подтверждается характерными гистопатологическими изменениями. Обычно эффективна терапия метронидазолом или ванкомицином, однако все чаще штаммы *C. difficile* становятся антибиотикорезистентными и гипервирулентными. Часто наблюдаются рецидивы заболевания [84].

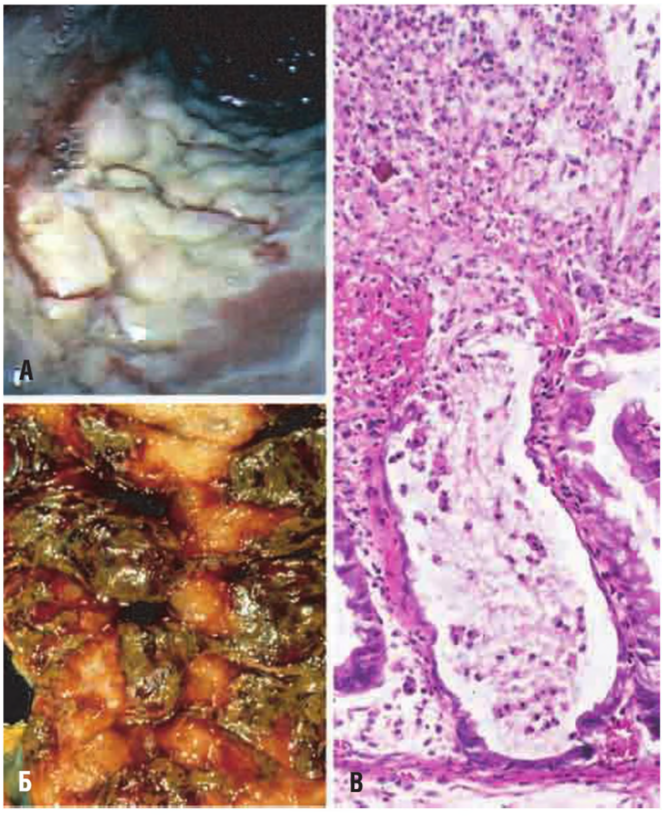


РИС. 17.29 Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*. **(А)** Слизистая оболочка толстой кишки покрыта беловатыми псевдомембранами, состоящими из погибших эпителиальных клеток и тканевого детрита (эндоскопическая картина). **(Б)** Псевдомембраны хорошо видны при макроскопическом исследовании. **(В)** Типичный признак псевдомембранозного колита: нейтрофилы выходят из расширенных крипт, создавая картину извержения вулкана.

БОЛЕЗНЬ УИППЛА

Болезнь Уиппла — редкое хроническое заболевание, поражающее различные внутренние органы, впервые было описано в 1907 г. патологом Джорджем Хойтом Уипплом как кишечная липодистрофия.

Патогенез. В оригинальном наблюдении Уиппла описан пациент с мальабсорбцией, лимфоаденопатией и артритом неизвестного происхождения. При аутопсии в лимфатических узлах были выявлены пенистые макрофаги и многочисленные аргирофильные палочки, что указывало на инфекционную причину заболевания [85]. Грамположительные актиномицеты *T. whippelii*, вызывающие болезнь Уиппла, были идентифицированы методом ПЦР в 1992 г. и культивированы в 2000 г. [86]. Клинические симптомы обусловлены тем, что макрофаги, содержащие *T. whippelii*, накапливаются в собственной пластинке тонкой кишки и брыжеечных лимфатических узлах, вызывая затруднения лимфооттока. Таким образом, мальабсорбционная диарея при болезни Уиппла развивается вследствие нарушения лимфатического транспорта.

Морфология. Морфологическим признаком болезни Уиппла являются плотные скопления крупных пенистых макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 17.30А). Макрофаги содержат PAS-положительные, устойчивые к действию диастазы гранулы, которые представляют собой лизосомы, заполненные частично переваренными бактериями (*см.* рис. 17.30Б). Интактные палочковидные бактерии также могут быть выявлены с помощью электронной микроскопии (*см.* рис. 17.30В). Сходные инфильтраты из пенистых макрофагов выявляют при туберкулезе кишечника (*см.* рис. 17.30Г). В обоих случаях микроорганизмы PAS-положительные, поэтому для дифференциальной диагностики следует использовать специальное окрашивание для выявления кислотоустойчивых бактерий (например, окрашивание по Цилю), при котором микобактерии окрашиваются (*см.* рис. 17.30Д), тогда как *T. whippelii* не меняют свой цвет.

Расширение ворсин, вызванное плотными макрофагальными инфильтратами, придает поверхности слизистой оболочки ворсинчатый вид. Расширение лимфатических сосудов и отложения липидов в слизистой

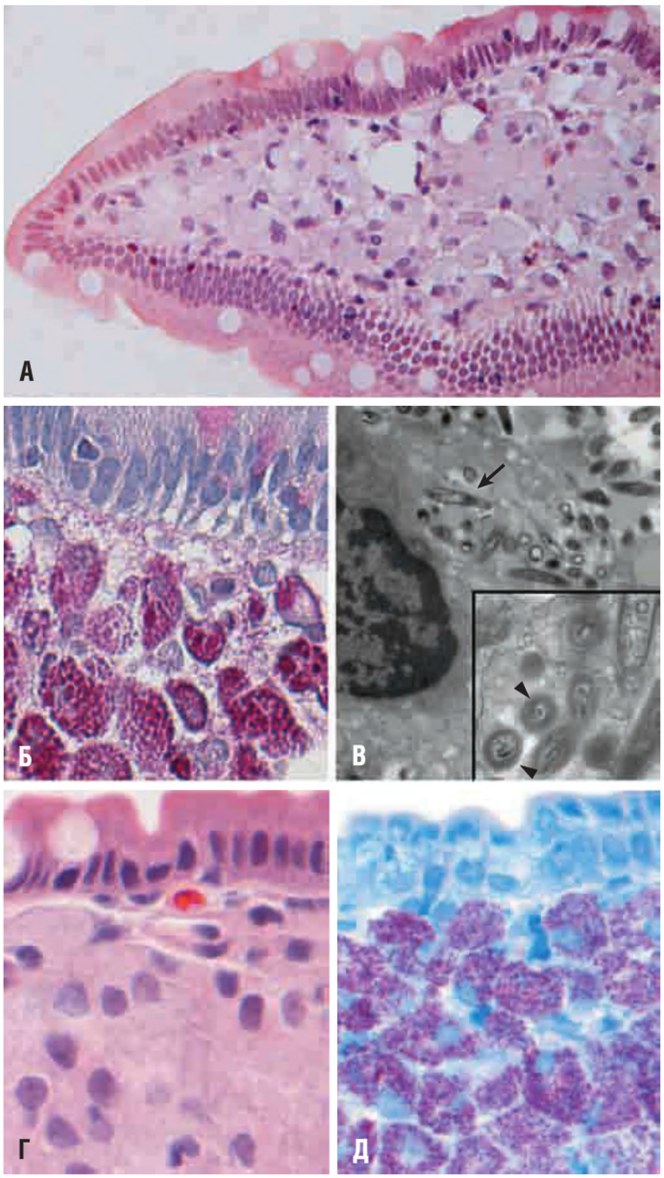


РИС. 17.30 Болезнь Уиппла и микобактериальная инфекция. **(А)** При окрашивании гематоксилином и эозином в собственной пластинке слизистой оболочки кишки определяются многочисленные крупные пенистые макрофаги. **(Б)** При PAS-реакции видны макрофагальные лизосомы, заполненные бактериями. Отмечается положительное окрашивание муцинсодержащих вакуолей в расположенных выше бокаловидных клетках. **(В)** На электронной микрофотографии макрофага собственной пластинки видны внутриклеточные бактерии (*стрелка*); на *врезке* — они же под большим увеличением (*острия стрелки*). **(Г)** Изменения при микобактериальной инфекции могут быть сходны с изменениями при болезни Уиппла, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом. Сравните с (А). **(Д)** Положительное окрашивание микобактерий по методу Циля [предоставлено George Kasnic and Dr. William Clapp, University of Florida, Gainesville, FL — В].

оболочке определяются при эндоскопическом исследовании в виде беловато-желтых бляшек на слизистой оболочке. При болезни Уиппла нагруженные бактериями макрофаги могут накапливаться в брыжеечных лимфатических узлах, синовиальных оболочках пораженных суставов, клапанах сердца, головном мозге и других местах.

Клинические проявления болезни Уиппла обычно характеризуются триадой симптомов: диареей, потерей массы тела и мальабсорбцией. Внекишечные проявления заболевания (артрит, артралгия, лихорадка, лимфоаденопатия, а также неврологические заболевания, болезни сердца и легких) могут присутствовать многие месяцы или годы до появления мальабсорбции.

Микобактериальные инфекции детально рассмотрены в главе 8.

ВИРУСНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ

Инфекции у человека вызывают вирусы различных родов. В данном разделе описаны самые частые из них.

Норовирус. Данный вирус (ранее известный как *вирус Норуолк*) — самая частая причина небактериального инфекционного гастроэнтерита [87]. Эти мелкие икосаэдральные (двадцатигранные) вирусы с геномом в виде одноцепочечной РНК являются представителями семейства *Caliciviridae*. Норовирусы являются причиной почти 50% всех вспышек гастроэнтерита в мире и самой частой причиной спорадических гастроэнтеритов в развитых странах. Локальные вспышки заболевания обычно обусловлены употреблением зараженной пищи или воды, но в основе большинства спорадических случаев лежит непосредственная передача возбудителя от человека к человеку. Инфекция быстро распространяется в школах, больницах, домах престарелых. После короткого инкубационного периода у заболевших появляются тошнота, рвота, водянистая диарея и боль в животе. Морфологические изменения неспецифичны. Патологические изменения, если они есть, наиболее выражены в тонкой кишке и включают небольшое укорочение кишечных ворсин, вакуолизацию эпителия, утрату щеточной каемки микроворсинок, гипертрофию крипт и инфильтрацию лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки кишки (рис. 17.31А). Заболевание проходит самостоятельно.

Ротавирус. Этот инкапсулированный вирус с геномом в виде сегментированной двухцепочечной РНК ежегодно поражает 140 млн человек и является причиной почти 1 млн летальных исходов. Таким образом, ротавирус — самая частая причина тяжелой диареи у детей и фатальной диареи по всему миру. Наиболее восприимчивы к вирусу дети в возрасте 6–24 мес. Защита от ротавируса в течение первых 6 мес жизни осуществляется за счет антител, поступающих с грудным молоком, а после 2 лет — за счет естественной иммунизации организма, которая происходит после первой встречи с инфекцией [88]. Часто возникают вспышки инфекции в больницах и детских садах. Установлено, что минимальная инфицирующая доза составляет всего 10 вирусных частиц. Ротавирусы избирательно поражают и разрушают зрелые энтероциты тонкой кишки, при этом эпителиальная выстилка кишечных ворсин восполняется за счет незрелых секреторных клеток. Это приводит к нарушению функции всасывания и секреции воды и электролитов, что является основой осмотической диареи. Подобно норовирусной

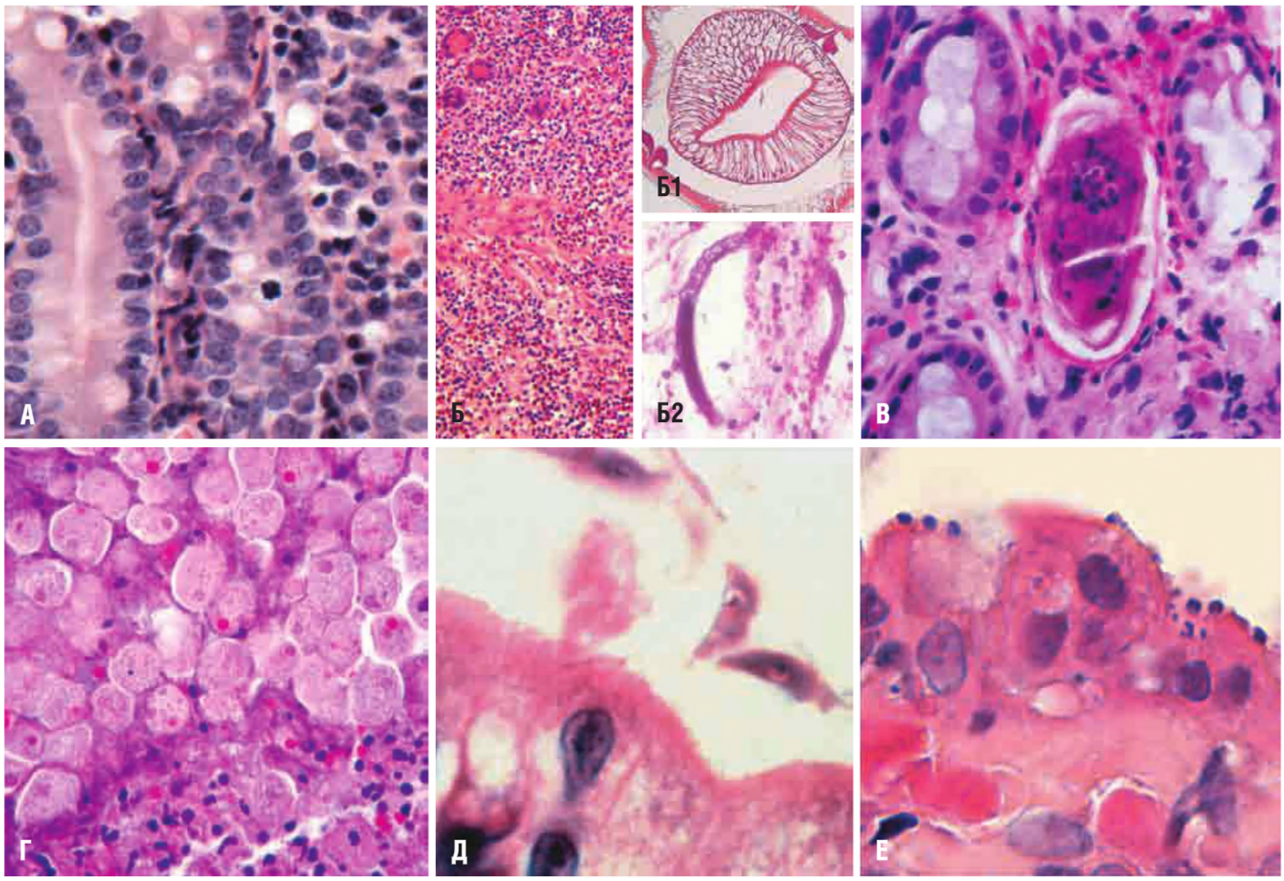


РИС. 17.31 Инфекционный энтероколит. **(А)** Гистологические признаки вирусного энтерита включают увеличенное количество внутриэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки, а также гипертрофию крипт. **(Б)** Диффузные эозинофильные инфильтраты при паразитарном поражении. В данном наблюдении заболевание было вызвано аскаридами (Б1), однако сходная реакция может наблюдаться при инфекции, вызванной *Strongyloides stercoralis* (Б2). **(В)** Шистосомоз может вызывать воспалительную реакцию при проникновении яиц в собственную пластинку слизистой оболочки кишки. **(Г)** *Entamoeba histolytica* в биоптате слизистой оболочки толстой кишки. Определяются несколько простейших, содержащих эритроциты. **(Д)** *Giardia lamblia* в просвете рядом с внешне не измененной кишечной ворсиной может остаться незамеченной при гистологическом исследовании. **(Е)** Криптоспоридии расположены на вершине щеточной каемки, имеют вид маленьких синих шариков и окружены тонким слоем цитоплазмы клетки организма-хозяина.

инфекции, ротавирусная инфекция характеризуется коротким инкубационным периодом, после которого в течение нескольких дней наблюдаются рвота и водянистая диарея. В настоящее время уже существуют вакцины от данного вируса, их применение, возможно, изменит эпидемиологическую ситуацию с ротавирусной инфекцией.

Аденовирус. Второй по частоте (после ротавируса) причиной диареи у детей является аденовирусная инфекция, которая также часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитом [89]. В биоптатах из тонкой кишки могут выявляться дегенеративные изменения эпителия, но чаще определяются неспецифические признаки в виде атрофии кишечных ворсин и компенсаторной гипертрофии крипт. Редко обнаруживают внутриядерные вирусные включения. Заболеванию предшествует инкубационный период продолжительностью до 1 нед, характеризующийся неспецифическими симптомами (диареей, рвотой и болью в животе), а также лихорадкой и снижением массы тела. Симптомы обычно исчезают через 10 дней после начала болезни.

ПАРАЗИТАРНЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

В США основными кишечными патогенами являются вирусы и бактерии, в то время как более 50% населения всего мира поражены паразитарными заболеваниями и протозойными инфекциями, протекающими обычно в хронической или рецидивной форме. Тонкая кишка может быть местом обитания ≈ 20 видов паразитов, включая нематод (например, круглых червей аскарид, стронгилид, анкилостом и острицев), цестод (в т.ч. плоских червей и ленточных червей), трематод, или сосальщиков, а также простейших. Паразитарные инфекции подробно описаны в главе 8, здесь кратко обсудим только часто поражающие ЖКТ.

Аскаридоз. Нематодой *A. lumbricoides*, передающейся фекально-оральным путем, заражено более 1 млрд человек по всему миру. В кишечнике из проглоченных яиц нематоды высвобождаются личинки, которые проникают в слизистую оболочку. Однако заболевание развивается только в ситуации, когда личинки попадают в системный кровоток и вызывают абсцесс печени или аскаридозный пневмонит. В последнем случае ли-

чинки выходят в просвет трахеи, вновь заглатываются человеком и снова попадают в кишечник, где созревают до взрослых особей. Взрослые черви вызывают выраженную эозинофильную воспалительную реакцию (*см.* рис. 17.31Б), а затем обструкцию кишечника или желчных путей. Диагноз обычно ставят после обнаружения в фекалиях человека яиц гельминта.

Стронгилоидоз. Личинки круглых червей рода *Strongyloides*, живущие в фекалиях, заражают почву и могут проникать в организм человека через кожу. Стронгилиды мигрируют в легкие, где вызывают воспалительную инфильтрацию, и в кишечник, где созревают до взрослых особей. В отличие от других кишечных гельминтов, у которых стадия яйца или личинки проходит вне организма человека, яйца стронгилид могут развиваться в кишечнике с образованием личинок, которые затем проникают в слизистую оболочку, вызывая у лиц со сниженным иммунитетом аутоинфекцию (*см.* рис. 17.31Б). Таким образом, стронгилоидоз может персистировать у человека всю жизнь. Присутствие стронгилид приводит к выраженной тканевой реакции и периферической эозинофилии.

Анкилостомоз. Анкилостомами (*A. duodenale*) заражены 1 млрд человек во всем мире. Заболевание начинается с проникновения личинок в организм человека через кожу. После созревания в легких они мигрируют в трахею и затем проглатываются. Достигнув двенадцатиперстной кишки, паразиты прикрепляются к слизистой оболочке, питаются кровью и размножаются. Это приводит к образованию множественных эрозий, очаговых кровоизлияний и воспалительных инфильтратов, а при хронической инфекции — к железодефицитной анемии. Диагноз ставят после обнаружения в фекалиях человека яиц гельминтов.

Некатороз. Это заболевание, вызванное *N. duodenale*) рассматривают вместе с анкилостомозом, поскольку некатороз имеет те же проявления (общий диагноз «анкилостомидоз»).

Энтеробиоз. Паразиты *E. vermicularis* инфицируют людей во всех странах. Так, в США этими острицами заражены более 60 млн человек. Поскольку *E. vermicularis* не проникают в ткани организма-хозяина и обитают строго в просвете кишки, серьезное заболевание наблюдается редко. Инфицирование *E. vermicularis* происходит преимущественно фекально-оральным путем. Взрослые черви, живущие в кишечнике, мигрируют ночью к заднепроходному отверстию, где на перианальной слизистой оболочке особи женского пола откладывают яйца. Яйца вызывают сильный ректальный и перианальный зуд. В результате расчесывания происходит обсеменение пальцев, обеспечивая таким образом передачу возбудителя от человека к человеку контактным путем. Как яйца, так и взрослые острицы долго остаются жизнеспособными вне тела человека, поэтому часто происходит повторное инфицирование. Диагностика заболевания основана на обнаружении яиц гельминтов на прозрачной пластиковой пластине с клеем, которую прикладывают к перианальной коже.

Трихоцефалез. *T. trichiura* (власоглав) в основном инфицирует маленьких детей. Подобно *E. vermicularis*, *T. trichiura* не проникает в слизистую оболочку кишечника и, соответственно, редко вызывает серьезное заболевание, однако тяжелая инфекция может стать причиной кровавой диареи и даже выпадения прямой кишки.

Шистосомоз. Эта инфекция характеризуется персистенцией в просвете брыжеечных вен взрослых особей сосальщиков рода *Schistosoma*. Симптомы кишечного шистосомоза обусловлены проникновением яиц гельминта в слизистую оболочку и подслизистый слой стенки кишки (*см.* рис. 17.31В). Возникающая в результате этого иммунная реакция часто сопровождается образованием гранулем и может стать причиной кровотечения и даже кишечной непроходимости. Детально шистосомоз описан в главе 8.

Цестодоз. Основные виды ленточных червей (цестод), поражающих человека: *D. latum* (широкий лентец), *T. solium* (свиной цепень), *H. nana* (карликовый цепень). Они обитают исключительно в просвете кишки и передаются фекально-оральным путем при употреблении сырой или плохо обработанной рыбы, мяса или свинины, содержащих инкапсулированные личинки. Попавшие в организм человека личинки прикрепляются к слизистой оболочке кишки с помощью сколекса. Черви получают питательные вещества из содержимого кишки и постепенно увеличиваются в размерах за счет образования новых сегментов тела, заполненных яйцами (*проглоттид*). Человек, как правило, инфицируется только одной особью. Поскольку паразит не проникает в слизистую оболочку кишки, показатель количества эозинофилов в периферической крови обычно не изменяется. Паразит может достигать огромных размеров (до нескольких метров в длину). С фекалиями выделяется большое количество проглоттид или яиц гельминтов, на основании чего и ставят диагноз. Клинические симптомы включают боль в животе, диарею и тошноту.

Амебиаз. Простейшее *E. histolytica*, вызывающее амебиаз (амебную дизентерию), передается человеку фекально-оральным путем. В развивающихся странах, таких как Индия, Мексика и Колумбия, *E. histolytica* инфицировано ≈ 500 млн человек. Ежегодно она становится причиной 40 млн случаев дизентерии и абсцессов печени. Цисты *E. histolytica* имеют 4 ядра и хитиновую оболочку, которая обеспечивает им защиту от воздействия кислоты желудочного сока, поэтому *E. histolytica* проходят через желудок неповрежденными. Затем цисты колонизируют эпителий толстой кишки и высвобождают *трофозоиты* — амебовидные формы, которые способны размножаться в анаэробных условиях.

Амебиаз чаще поражает слепую кишку и восходящую ободочную кишку, хотя в процесс могут вовлекаться сигмовидная кишка, прямая кишка и червеобразный отросток. Дизентерия развивается, когда амебы прикрепляются к эпителию толстой кишки, индуцируют апоптоз кишечного эпителия и проникают в крипты и собственную пластинку слизистой оболочки кишки. Привлеченные в зону повреждения нейтрофилы индуцируют воспаление, что способствует образованию *колбовидных язв* (язв с узкой шейкой и широким основанием). Морфологическая диагностика затруд-

нительна, поскольку амебы сходны с макрофагами по размерам и основным характеристикам (*см.* рис. 17.31Г). Паразиты могут проникать в просвет сосудов, приводя у ≈ 40% пациентов с амебной дизентерией к паразитарной эмболии и абсцессам печени. *Амебные абсцессы печени* могут достигать 10 см в диаметре и характеризуются скудной воспалительной реакцией в периферических отделах и ворсинчатой фибриновой выстилкой. После исчезновения симптомов острой кишечной инфекции абсцессы сохраняются и в редких случаях могут распространиться в легкие и сердце. Амебы также могут попасть в почки и головной мозг по кровеносным сосудам.

Пациенты с амебиазом могут жаловаться на боль в животе, кровавую диарею и снижение массы тела. Иногда развиваются острый некротизирующий колит и мегаколон; смертность при этих осложнениях достаточно высока. У амеб отсутствуют митохондрии и ферменты цикла Кребса, поэтому амебы ферментируют только глюкозу. В связи с этим метронидазол, который ингибирует необходимую для ферментации глюкозы пируватоксидоредуктазу, — самое эффективное средство лечения амебиаза.

Лямблиоз. Микроорганизмы *G. lamblia*, также известные как *G. duodenalis* или *G. intestinalis*, были впервые описаны изобретателем микроскопа А. Левенгуком, который увидел данный патоген в собственных фекалиях. Лямблии являются самыми частыми патогенными паразитами у человека и распространяются через зараженную воду и пищу, а также фекально-оральным путем. Для развития заболевания достаточно попадания в организм человека всего лишь 10 цист. Поскольку цисты устойчивы к воздействию хлора, вызванные лямблиями инфекции эндемичны для регионов, в которых хлорируют, но не проводят фильтрацию воды в системе центрального водоснабжения. Простейшее часто присутствует в сельских водоемах, что объясняет случаи инфицирования туристов, которые использовали такую воду для питья. В связи с тем что цисты стабильны, они могут быть случайно проглочены во время купания в зараженной воде.

Лямблии — это жгутиковые простейшие, вызывающие снижение экспрессии ферментов щеточной каемки, включая лактазу, повреждение микроворсинок и апоптоз эпителиальных клеток тонкой кишки. Секреторный IgA и IL-6 слизистой оболочки являются важными элементами системы защиты организма от инфицирования лямблиями, но у лиц с иммуносупрессией, агаммаглобулинемией или недостаточным питанием работа этой системы часто нарушена [90]. Лямблии могут избегать контроля иммунной системы организма-хозяина за счет непрерывного изменения структуры главного поверхностного антигена и оставаться жизнеспособными в течение многих месяцев и лет, периодически вызывая симптомы заболевания.

Трофозоиты лямблий идентифицируют в биоптате из двенадцатиперстной кишки по их характерной грушевидной форме (в профиль трофозоиты лямблий имеют серповидную форму) и двум ядрам одного размера, каждое из которых содержит полный набор хромосом. Несмотря на тесную связь трофозоитов со щеточной каемкой эпителия кишечных ворсин, инвазия отсутствует, а структура тонкой кишки при световой микроскопии может быть нормальной (*см.* рис. 17.31Д). У пациентов с тяжелой инфекцией наблюдается округление кишечных ворсин с увеличением количества внутриэпителиальных лимфоцитов и смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки.

Лямблиоз может протекать субклинически либо сопровождаться острой либо хронической диареей, мальабсорбцией и потерей массы тела [90]. Диагноз ставят после обнаружения цист в фекалиях с помощью иммунофлуоресценции. Несмотря на эффективность пероральных антибиотиков, рецидивы заболевания наблюдаются часто.

Криптоспоридиоз. Как и лямблии, криптоспоридии (*Cryptosporidium* spp.) также являются причиной диареи во всем мире. Криптоспоридиоз был впервые описан в 1980-х гг. как причина хронической диареи у пациентов со СПИДом, но в настоящее время является причиной острой кишечной инфекции и у пациентов без иммунодефицита. Криптоспоридиоз вызывает так называемую *диарею путешественников*, а у жителей некоторых развивающихся стран — персистирующую диарею. Ооцисты (инкапсулированные ооциты) погибают при низких температурах, но устойчивы к воздействию хлора, поэтому могут обнаруживаться в хлорированной, но нефильтрованной воде. Зараженная питьевая вода продолжает оставаться самым частым источником этой инфекции в наше время. Крупнейшая вспышка заболевания, возникшая в результате неадекватной очистки воды, была зарегистрирована в 1993 г. в Милуоки (штат Висконсин) и поразила более 400 тыс. жителей города. Спортсмены, занимающиеся водными видами спорта, также подвержены криптоспоридиозу, как и лямблиозу, пищевой путь инфицирования наблюдается реже.

Люди инфицируются несколькими видами криптоспоридий, в т.ч. *C. hominis* и *C. parvum*. Все криптоспоридии способны в пределах одного организма-хозяина проходить свой полный жизненный цикл, включая бесполую и половую репродуктивные фазы. Проглоченные ооцисты (чтобы вызвать заболевание, достаточно всего 10 ооцист) активируются кислотой в желудке и выделяют протеазы, под действием которых из ооцист высвобождаются спорозоиты.

Спорозоиты подвижны и имеют специализированные органеллы для прикрепления к щеточной каемке энтероцитов, где индуцируют полимеризацию актина. Это приводит к растяжению мембран эпителиальных клеток, поглощению паразитов и образованию вакуолей внутри микроворсинок. Результатом этого процесса является водянистая диарея, возникающая вследствие нарушения всасывания натрия, повышения секреции хлора и увеличения проницаемости плотных контактов.

Гистологические изменения слизистой оболочки часто минимальны, однако у детей в случае персистирующего криптоспоридиоза происходит атрофия кишечных ворсин. Атрофией кишечных ворсин, гиперплазией крипт и воспалительной инфильтрацией

различной степени может сопровождаться тяжелая инфекция у пациентов с иммунодефицитом. Несмотря на то что спорозоиты располагаются внутри клеток, при световой микроскопии криптоспоридии определяются на вершине щеточной каемки (*см.* рис. 17.31E).

Наибольшая концентрация микроорганизмов наблюдается в терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальном отделе толстой кишки, однако у пациентов с иммунодефицитом криптоспоридии могут присутствовать в любом отделе кишечника, в желчных путях и даже в дыхательных путях. Диагноз ставят после обнаружения в фекалиях ооцист.

Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — хроническое заболевание с рецидивирующей болью в животе, метеоризмом и кишечным дискомфортом [91]. Диагноз ставится на основании клинических симптомов, поскольку у большинства пациентов с СРК макро- и микроскопические изменения практически отсутствуют.

Патогенез. Патогенез СРК до конца не ясен, однако установлена четкая связь между психологическим стрессом, диетой и нарушением моторики органов ЖКТ. Данные исследований о нарушении моторики и иннервации кишки при СРК позволяют предположить изменения в сигнальной системе «головной мозг–кишечник». У небольшой группы пациентов с СРК начало заболевания было связано с инфекционным гастроэнтеритом, что говорит о возможном иммунном или нейроиммунном механизме развития заболевания.

Клинические признаки. Пик заболеваемости СРК приходится на 20–40 лет, болезнь чаще наблюдается у женщин. Вариабельность диагностических критериев не позволяет определить истинные масштабы заболеваемости, однако большинство авторов указывают на то, что в развитых странах распространенность СРК составляет 5–10%. В настоящее время диагностика СРК основана на клинических критериях, согласно которым боль или дискомфорт в животе должны длиться не менее 3 дней в месяц в течение 3 мес, стихать после дефекации, а частота или форма стула должна варьировать. У многих пациентов также отмечаются фибромиалгия и другие хронические болевые синдромы (боль в спине, головная боль), гиперчувствительность со стороны некоторых внутренних органов, нарушения мочеиспускания, диспареуния, заторможенность и депрессия. У пациентов с диареей должны быть исключены микроскопический колит, целиакия, лямблиоз, лактазная недостаточность, нарушение баланса микрофлоры тонкой кишки, нарушение всасывания солей желчных кислот, рак толстой кишки и воспалительная болезнь кишечника (несмотря на то что СРК часто развивается у пациентов с воспалительной болезнью кишечника). СРК не сопровождается серьезными осложнениями, но пациенты с этим синдромом могут подвергаться неоправданным хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости из-за хронического болевого синдрома, в связи с чем может страдать их социальная активность. Прогноз при СРК зависит главным образом от продолжительности симптомов. Длительность симптомов указывает на низкую вероятность выздоровления. Постоянные жизненные стрессы также снижают шансы на выздоровление. Механизмы развития заболевания неясны, поэтому для лечения используют различные методы и средства, включая психотерапию, диету, богатую клетчаткой, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, пробиотики и антибиотики. Состояние пациентов, у которых заболевание началось с запора, могут облегчить агонисты хлорных каналов.

Воспалительная болезнь кишечника

Воспалительная болезнь кишечника (ВБК) — хроническое заболевание, возникающее в результате неадекватной активации компонентов иммунной защиты слизистой оболочки кишки. ВБК представлена двумя заболеваниями — *болезнью Крона* и *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК). Первые описания НЯК и болезни Крона относятся еще к периоду античности и XVI в. соответственно, однако для исключения инфекционной природы этих заболеваний понадобились современные бактериологические методы [92]. Определенную роль в патогенезе ВБК играют, вероятно, микроорганизмы-комменсалы, в норме присутствующие в просвете кишки.

Различие между НЯК и болезнью Крона заключается прежде всего в локализации поражений (рис. 17.32)

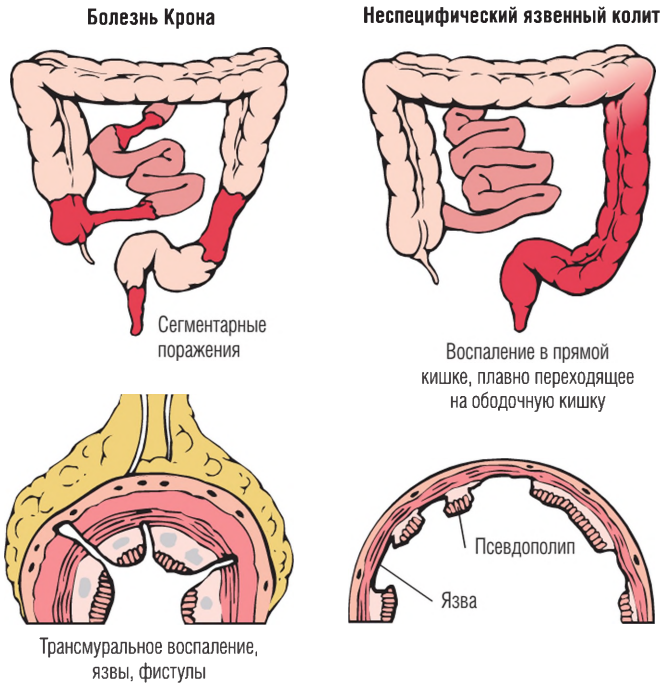


РИС. 17.32 Локализация поражений при воспалительной болезни кишечника. Различия между болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом основаны главным образом на морфологических изменениях.

и морфологических проявлениях заболевания (табл. 17.8). НЯК является тяжелым воспалительным заболеванием, которое ограничено ободочной кишкой и прямой кишкой и вовлекает в патологический процесс только их слизистую оболочку и подслизистый слой. Напротив, болезнь Крона, которую также называют *регионарным энтеритом* (поскольку в процесс часто вовлекается подвздошная кишка), может поражать любой сегмент ЖКТ, при этом поражение имеет трансмуральный характер.

Эпидемиология. И болезнь Крона, и НЯК чаще наблюдаются у подростков женского пола, а также у лиц в возрасте 20–30 лет. В развитых странах Запада ВБК распространена среди коренных жителей, а в США в 3–5 раз чаще наблюдается у евреев ашкенази. Отчасти это обусловлено генетическими факторами (*см.* далее). Заболеваемость ВБК в разных странах значительно варьирует: самая высокая частота — в Северной Америке, Северной Европе и Австралии. Заболеваемость ВБК продолжает расти во всем мире, ВБК все чаще регистрируют в регионах с исторически низкой распространенностью, таких как Африка, Южная Америка и Азия. Согласно *гигиенической гипотезе*, повышение заболеваемости может быть обусловлено улучшением условий хранения продуктов и снижением обсемененности пищи микроорганизмами. В соответствии с этой гипотезой, снижение частоты кишечных инфекций приводит к нарушению регуляции иммунного ответа, позволяя повреждающим факторам, обычно вызывающим самостоятельно разрешающиеся заболевания, запускать чрезмерный иммунный ответ и хроническое воспаление у восприимчивых лиц. Хотя некоторые детали гигиенической гипотезы пока не выяснены, есть многочисленные наблюдения, подтверждающие ее. Так, глистные инвазии, эндемичные в регионах с низкой заболеваемостью ВБК, предотвращают развитие ВБК в эксперименте и уменьшают выраженность симптомов заболевания в клинике. Наблюдения у некоторых лиц эпизодов острого инфекционного гастроэнтерита, предшествующих началу ВБК, также согласуются с гигиенической гипотезой.

ТАБЛИЦА 17.8 Отличительные признаки болезни Крона и неспецифического язвенного колита

Признаки	Болезнь Крона	Неспецифический язвенный колит
Макроскопические		
Отдел кишечника	Подвздошная кишка ± толстая кишка	Толстая кишка
Распространение	Сегментарные поражения	Диффузное
Стриктуры	Есть	Редко
Вид кишечной стенки	Утолщена	Истончена
Микроскопические		
Воспаление	Трансмуральное	Ограничено слизистой оболочкой
Псевдополипы	Умеренные	Выраженные
Язвы	Глубокие, узкие	Поверхностные, широкие
Лимфоидная реакция	Выраженная	Умеренная
Фиброз	Выраженный	Слабый или отсутствует
Серозит	Выраженный	Слабый или отсутствует
Гранулемы	Есть (≈ 35%)	Нет
Фистулы	Есть	Нет
Клинические		
Перианальные фистулы	Есть при поражении толстой кишки	Нет
Нарушение всасывания жиров/витаминов	Есть	Нет
Злокачественный потенциал	Есть при вовлечении толстой кишки	Есть
Рецидив после хирургического вмешательства	Часто	Нет
Токсический мегаколон	Нет	Есть

Примечание. В одном наблюдении могут присутствовать лишь несколько признаков.

Патогенез. ВБК является *идиопатическим заболеванием*, его причины и патогенез пока не совсем понятны. Установлена ограниченная эпидемиологическая связь ВБК с аутоиммунными процессами, однако ни болезнь Крона, ни НЯК не рассматриваются как аутоиммунные заболевания. Большинство исследователей предполагают, что эти заболевания являются результатом различных нарушений взаимодействия организма человека и кишечной микрофлоры, а также кишечной эпителиальной дисфункции и аномального иммунного ответа слизистой оболочки. Эта точка зрения подтверждается результатами эпидемиологических, генетических и клинических исследований, а также данными, полученными при изучении животных моделей ВБК (рис. 17.33).

Генетика. В патогенезе ВБК определенную роль играют генетические факторы [93]. Риск развития заболевания увеличивается при наличии семейного анамнеза, а при болезни Крона конкордантность среди монозиготных близнецов достигает 50%. Генетические факторы также могут влиять на клинические особенности заболевания. Например, у близнецов, страдающих болезнью Крона, заболевание развивается с разницей около 2 лет и поражаются сходные участки ЖКТ. При НЯК конкордантность у монозиготных близнецов составляет только 16%, позволяя предполагать меньшее влияние генетических факторов, чем при болезни Крона. Конкордантность у дизиготных близнецов составляет менее 10% как для болезни Крона, так и для НЯК.

При анализе молекулярно-генетических нарушений у членов семей, страдающих болезнью Крона, был выявлен ген *NOD2* (нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации 2-го типа), который и рассматривают в качестве причины этого заболевания. Специфические полиморфизмы гена *NOD2* связаны как минимум с 4-кратным увеличением риска развития болезни Крона у коренных жителей Европы. *NOD2* кодирует

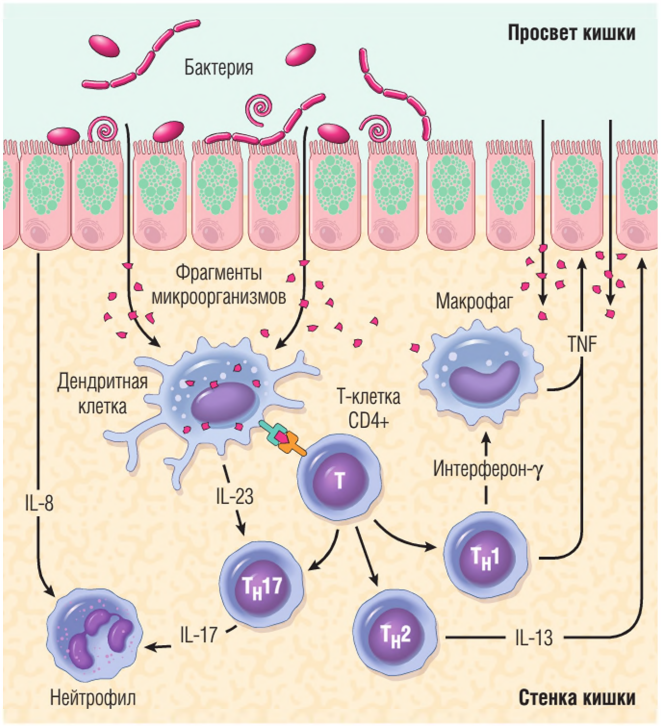


РИС. 17.33 Модель патогенеза воспалительной болезни кишечника. Представлены особенности болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Нарушение эпителиального барьера приводит к проникновению фрагментов микроорганизмов в стенку кишки. IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

синтез белка, связывающегося с внутриклеточными пептидогликанами бактерий, активируя NF-κB. Было высказано предположение, что при заболеваниях, ассоциированных с полиморфизмами *NOD2*, организм человека сложнее распознает и уничтожает патогенную кишечную микрофлору. Это приводит к проникновению микроорганизмов в собственную пластинку слизистой оболочки кишки и запускает воспалительную реакцию. Другие данные свидетельствуют о том, что *NOD2* может регулировать иммунные реакции, предотвращая их избыточную активацию в ответ на патогенную кишечную микрофлору. Однако каким бы образом полиморфизмы *NOD2* ни влияли на патогенез болезни Крона, заболевание развивается только у 10% лиц с мутациями *NOD2*. Кроме того, мутации *NOD2* редко наблюдаются у лиц с болезнью Крона, проживающих в Африке и Азии. Таким образом, нарушения сигнальной системы *NOD2* являются лишь одним из множества генетических факторов, вносящих свой вклад в патогенез болезни Крона.

Поиск ассоциированных с ВБК генов был проведен при исследовании полногеномных ассоциаций (GWAS), позволяющем выявить однонуклеотидные полиморфизмы (*см.* главу 5) [94]. Число генов, выявленных при GWAS, быстро увеличивается (к 2010 г. было описано ≈ 30 генов). Наряду с *NOD2* были описаны 2 гена, связанные с болезнью Крона и привлекающие наибольшее внимание исследователей: (1) ген *ATG16L1*, связанный с аутофагией и являющийся частью аутофагосомального пути, играющий критическую роль в регуляции ответа клеток на внутриклеточные бактерии, а также, возможно, влияющий на процессы поддержания гомеостаза эпителиальных клеток; (2) ген *IRGM*, кодирующий иммунозависимую ГТФазу М, а также регулирующий процессы аутофагии и уничтожения внутриклеточных бактерий. Точная роль *NOD2*, *ATG16L1* и *IRGM*, экспрессируемых различными типами клеток, в развитии болезни Крона пока неясна. Однако факт, что *NOD2*, *ATG16L1* и *IRGM* участвуют в распознавании и уничтожении внутриклеточных патогенов, поддерживает гипотезу о том, что неадекватный иммунный ответ на кишечную микрофлору является важным компонентом патогенеза ВБК. Ни один из указанных генов не ассоциируется с НЯК, но некоторые полиморфизмы рецептора IL-23 предотвращают развитие и болезни Крона, и НЯК (*см.* далее) [95].

Иммунный ответ слизистой оболочки кишечника. Механизмы, посредством которых компоненты иммунной системы слизистой оболочки участвуют в патогенезе НЯК и болезни Крона, в настоящее время неизвестны. Главным методом лечения ВБК остается иммуносупрессия. При болезни Крона четко установлен факт поляризации хелперных Т-клеток в T_H1-клетки (*см.* главу 6), но некоторые данные позволяют предположить, что в патогенезе заболевания также участвуют T_H17-клетки, поскольку на их развитие и выживание влияет IL-23, а некоторые полиморфизмы рецептора IL-23 обеспечивают защиту от болезни Крона и НЯК [95] за счет ослабления провоспалительного ответа T_H17-клеток. Роль T_H1- и T_H17-клеток в патогенезе заболевания доказывает и эффективность анти-TNF-терапии у некоторых пациентов с НЯК. Некоторые данные указывают на то, что НЯК является T_H2-опосредованным заболеванием, что согласуется с наблюдениями повышения концентрации IL-13 в слизистой оболочке у пациентов с НЯК. Сцепленные полиморфизмы в участках рядом с геном *IL-10* при НЯК (но не при болезни Крона) указывают на важность системы иммунной регуляции в патогенезе ВБК [96]. Вероятно, существуют комбинации нарушений, активирующих иммунитет слизистой оболочки и подавляющих иммунорегуляторные воздействия, что и приводит к развитию НЯК и болезни Крона. В настоящее время объектом пристального внимания является изучение возможной роли нарушений врожденного и приобретенного иммунитета при ВБК.

Дефекты эпителиальных клеток. При болезни Крона и НЯК описаны различные дефекты эпителиальных клеток. Например, у лиц с болезнью Крона, а также у большинства их здоровых родственников первой степени родства есть нарушения барьерной функции плотных контактов кишечных эпителиоцитов [97], сочетающиеся с полиморфизмами *NOD2* [98]. В экспериментах показано, что барьерная дисфункция активирует врожденный и приобретенный иммунитет слизистой оболочки и повышает восприимчивость к заболеванию [99]. Кроме того, наличие при болезни Крона мутации гена *SLC22A4* (транспортера органических катионов) позволяет предположить участие

в патогенезе ВБК нарушения трансэпителиального транспорта. Также в развитии заболевания могут играть определенную роль дефекты внеклеточного барьера, образованного секретируемой слизью [100]. Интересно, что полиморфизмы гена *ECM1*, который связан с матриксной металлопротеиназой 9, ассоциируются с НЯК, но не с болезнью Крона [101]. В настоящее время патогенетическая значимость мутаций *ECM1* не ясна, однако в эксперименте установлено, что подавление активности матриксной металлопротеиназы 9 уменьшает тяжесть проявлений НЯК. В заключение необходимо отметить, что у пациентов с болезнью Крона, имеющих мутации гена *ATG16L1*, есть аномалии гранул клеток Панета, содержащих антибактериальные пептиды дефенсины [102], что позволяет предположить роль нарушений антимикробной функции эпителия в патогенезе ВБК. Итак, несмотря на то что еще не до конца определены детали патогенеза и вероятные различия между болезнью Крона и НЯК, очевидно, что нарушение функции эпителия — один из важнейших компонентов патогенеза ВБК.

Кишечная микрофлора. Количество микроорганизмов в толстой кишке насчитывает 10^{12} микробных тел на 1 мм ее длины. Кроме того, микроорганизмы составляют до 50% объема каловых масс. Количество кишечных микроорганизмов намного превосходит количество клеток нашего организма, т.е. на клеточном уровне мы только на 10% являемся собственно человеком. Состав кишечной микрофлоры у каждого человека стабилен, по крайней мере в течение нескольких лет, однако может меняться при изменении рациона питания и значительно различается у разных людей. Кроме микрофлоры, обитающей в просвете кишки, существует ограниченная популяция микроорганизмов, обитающих в слизистой оболочке кишки и, возможно, имеющих огромное влияние на здоровье человека. Несмотря на растущее число доказательств роли кишечной микрофлоры в патогенезе ВБК [103], ее точная роль остается неизвестной и, скорее всего, различается при НЯК и болезни Крона. Так, у пациентов с болезнью Крона наличие антител к бактериальному белку флагеллину связано с полиморфизмами *NOD2*, а также с образованием стриктур, перфораций и вовлечением в процесс тонкой кишки, однако эта связь редко наблюдается у пациентов с НЯК. Кроме того, при болезни Крона могут быть эффективными некоторые антибиотики, например метронидазол, а антибиотики широкого спектра предотвращают развитие заболевания в экспериментальных моделях ВБК [104]. Проведенные к настоящему времени исследования выявили, что некоторые препараты, содержащие пробиотики (полезные бактерии), эффективны для лечения болезни как в эксперименте, так и у пациентов с ВБК, хотя механизм действия пробиотиков недостаточно ясен [105].

В одной из животных моделей заболевания, учитывающей роли кишечной микрофлоры, нарушения функции эпителия и иммунного ответа слизистой оболочки, исследовали наличие циклического процесса, при котором трансэпителиальный переход бактерий из просвета кишки активирует врожденный и приобретенный иммунитет [106]. У лиц с генетической предрасположенностью выделение эпителием TNF и других иммуноопосредованных сигнальных молекул повышает проницаемость плотных контактов, что увеличивает количество проникающих через эпителий микроорганизмов. Такие изменения могут приводить к формированию порочного круга, в котором стимуляция любого из патогенетических звеньев вызывает развитие ВБК [107]. Данная модель помогает понять патогенез ВБК, однако необходимо помнить, что в развитии заболевания участвуют очень многие факторы. Например, после аппендэктомии риск развития НЯК снижается. Курение также изменяет эпидемиологию ВБК, но парадоксальным образом: риск болезни Крона повышается, а риск НЯК снижается.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона впервые описали Б. Крон, Л. Гинзбург и Г. Оппенгеймер в 1932 г., однако это заболевание существовало в течение многих веков. Король Франции Людовик XIII (1601–1643) с 20-летнего возраста страдал от периодической кровавой диареи, лихорадки, ректальных абсцессов, язв тонкой кишки и толстой кишки, а также фистул, вероятно, в результате болезни Крона.

Морфология. Болезнь Крона может поражать любой отдел ЖКТ, но к моменту диагностирования заболевания в процесс часто уже вовлечены терминальный отдел подвздошной кишки, илеоцекальный клапан и слепая кишка. В 40% наблюдений заболевание ограничено тонкой кишкой, поражение тонкой кишки и ободочной кишки отмечается у 30% пациентов, а у остальных затронута только ободочная кишка. Характерным признаком болезни Крона являются множественные изолированные, четко отграниченные от неизмененной слизистой оболочки *сегментарные поражения*, что помогает при дифференциальной диагностике с НЯК. Часто формируются стриктуры кишки (рис. 17.34А).

Афтозная язва (самое раннее поражение при болезни Крона) может прогрессировать до множественных поражений, которые часто сливаются в продолговатые, змеевидные язвы, ориентированные вдоль кишки. Часто присутствуют отек и нарушение нормальной структуры слизистой оболочки кишки. Небольшие рассеянные участки неизмененной слизистой оболочки, расположенные между хаотично разбросанными зонами поражения, создают вид «булыжной мостовой» — пораженная ткань расположена ниже уровня нормальной слизистой оболочки (*см.* рис. 17.34Б). Между складками слизистой оболочки часто формируются *щелевидные дефекты*, которые могут быть глубокими и превращаться в свищевые ходы или участки перфорации (*см.* рис. 17.34В). Кишечная стенка утолщается и приобретает плотноэластическую консистенцию вследствие трансмурального отека, воспаления, фиброза подслизистого слоя и гипертрофии мышечного слоя стенки, приводящих к формированию стриктур. При выраженном трансмуральном поражении жировая клетчатка брыжейки часто распространяется на серозную поверхность (так называемый *«ползучий жир»*) (*см.* рис. 17.34Г).

Микроскопические признаки активной болезни Крона — большое количество нейтрофилов, которые ин-

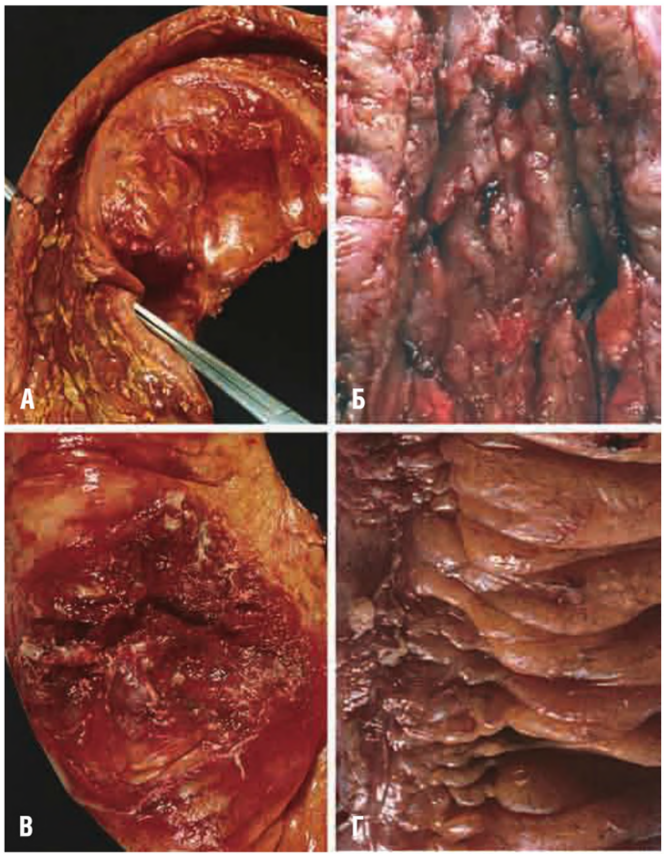


РИС. 17.34 Патологические изменения при болезни Крона. **(А)** Стриктура тонкой кишки. **(Б)** Язвы слизистой оболочки и утолщение кишечной стенки (вид «булыжной мостовой»). **(В)** Перфорация и серозит. **(Г)** «Ползучий жир».

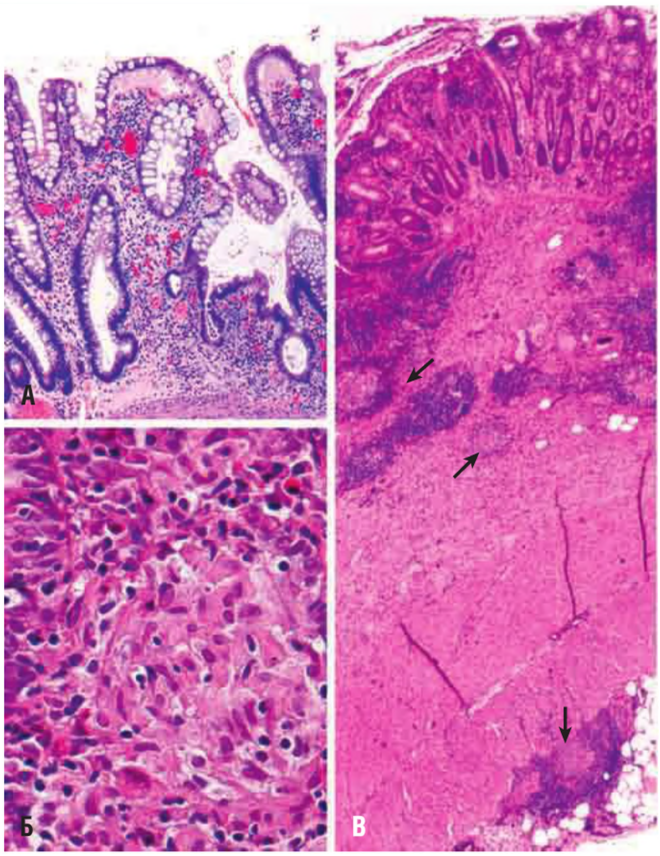


РИС. 17.35 Гистологические признаки болезни Крона. **(А)** Нарушение структуры крипт в результате повторяющихся циклов повреждения и регенерации. **(Б)** Неказеозная гранулема. **(В)** Трансмуральное поражение при болезни Крона с гранулемами в подслизистом слое и серозной оболочке (*стрелки*).

фильтрируют и повреждают эпителий крипт. Скопление нейтрофилов в просвете крипт (*крипт-абсцесс*) часто сопровождается их разрушением. Нередко при болезни Крона выявляют изъязвления с четкой границей между зоной язвенного дефекта и прилегающей нормальной слизистой оболочкой. Даже в участках, где при макроскопическом исследовании создается впечатление диффузного поражения, при микроскопическом исследовании патологические изменения имеют фрагментарный характер. Повторяющиеся циклы повреждения и регенерации крипт приводят к *нарушению строения слизистой оболочки*: в норме прямые и параллельно расположенные крипты приобретают причудливую разветвленную форму и необычную ориентацию относительно друг друга (рис. 17.35А). Метаплазия эпителия (еще одно проявление хронического повреждения) часто происходит по типу формирования желез, подобных антральным железам желудка, что называют *псевдопилорической метаплазией*. В дистальном отделе ободочной кишки также может развиться *метаплазия эпителия с появлением клеток Панета*, которые в норме в этом отделе кишечника отсутствуют. Такие структурные и метапластические изменения могут сохраняться даже после затухания острого воспаления. Спустя годы после начала заболевания может развиться атрофия слизистой оболочки с исчезновением крипт. *Неказеозные гранулемы* (*см.* рис. 17.35Б) — патогномоничный признак болезни Крона. Такие гранулемы обнаруживают в ≈ 35% случаев. Гранулемы могут развиваться в любом слое кишечной стенки как в участках активного воспаления, так и в непораженных участках (*см.* рис. 17.35В), а также в брыжеечных лимфатических узлах. Кожные гранулемы формируют узелки, которые обозначают как *метастатическую болезнь Крона*. Отсутствие гранулем не исключает болезнь Крона.

Клинические признаки. Клинические проявления болезни Крона очень разнообразны. У большинства пациентов заболевание начинается с периодических приступов относительно легкой диареи, лихорадки и боли в животе. У ≈ 20% пациентов заболевание манифестирует резкой болью в правом нижнем квадранте живота, лихорадкой и кровавой диареей, что может напоминать клиническую картину острого аппендицита или перфорации кишечника. Периоды активного заболевания обычно чередуются с периодами бессимптомного течения, которые длятся от нескольких недель до нескольких месяцев. Обострение заболевания может быть связано с различными внешними раздражителями, включая физический и эмоциональный стрессы, особенности диеты и курение. Последнее является сильным экзогенным фактором риска развития болезни Крона (в некоторых наблюдениях манифестация заболевания была связана с началом курения). К сожалению, прекращение курения не приводит к ремиссии.

У лиц с поражением толстой кишки может развиться железодефицитная анемия, а распространенное поражение тонкой кишки может привести к значительной потере белка, гипоальбуминемии, нарушению всасывания всех питательных веществ или только витамина B_{12} и солей желчных кислот. Часто формируются фиброзные стриктуры, особенно в терминальном отделе подвздошной кишки, при которых необходимо хирургическое вмешательство. В зоне анастомоза нередко происходит рецидив заболевания, а в 40% случаев в течение 10 лет после операции возникает необходимость дополнительной резекции. Между петлями кишки образуются фистулы, которые могут вовлекать мочевой пузырь, влагалище, кожу брюшной стенки и перианальной области. Часто наблюдаются перфорация и перитонеальные абсцессы.

Внекишечные проявления болезни Крона включают увеит, мигрирующий полиартрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилоартрит, узловатую эритему и утолщение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», при этом любое из указанных состояний может возникнуть до появления кишечных симптомов. При болезни Крона также могут развиться перихолангит и первичный склерозирующий холангит (*см.* главу 18), однако они более характерны для НЯК. У пациентов с длительно существующим заболеванием толстой кишки повышен риск развития аденокарциномы (*см.* далее).

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

НЯК напоминает болезнь Крона, однако при НЯК поражение ограничено только ободочной кишкой и прямой кишкой. Внекишечные проявления НЯК и болезни Крона также сходны и включают мигрирующий полиартрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит, увеит, узловатую эритему, перихолангит и первичный склерозирующий холангит (*см.* главу 18). Последнее заболевание наблюдается у 2,5–7,5% пациентов с НЯК. Прогноз при НЯК зависит от активности и длительности заболевания.

Морфология. При НЯК всегда поражается прямая кишка, а также возможно вовлечение проксимальных отделов толстой кишки с частичным или полным поражением ободочной кишки. Поражение обычно имеет непрерывный характер (хотя иногда возможно очаговое воспаление в области червеобразного отростка или слепой кишки). Вовлечение в патологический процесс всей толстой кишки называют *панколитом* (рис. 17.36А), а поражение, не распространяющееся проксимальнее поперечной ободочной кишки, — *дистальным поражением*. Ограниченное поражение дистальных отделов ободочной кишки может проявляться в форме *язвен-*

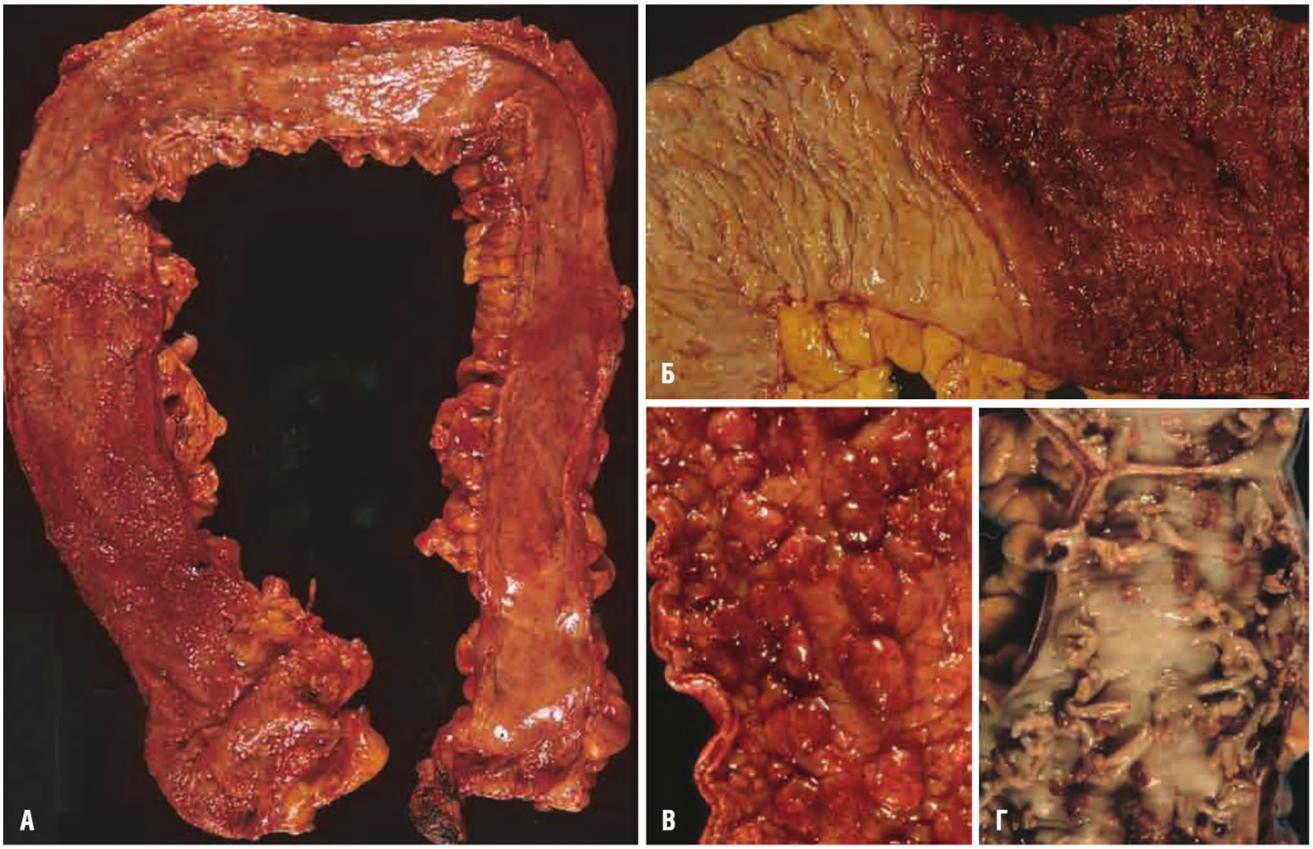


РИС. 17.36 Патологические изменения при неспецифическом язвенном колите. **(А)** Удаленная ободочная кишка при панколите в активной фазе воспаления: красная зернистая слизистая оболочка слепой кишки (*слева*) и гладкая атрофичная слизистая оболочка дистальных отделов ободочной кишки (*справа*). **(Б)** Четкая граница между активным неспецифическим язвенным колитом (*справа*) и нормальной слизистой оболочкой толстой кишки (*слева*). **(В)** Воспалительные псевдополипы. **(Г)** Верхушки псевдополипов сливаются и образуют «мостики».

ного проктита или *язвенного проктосигмоидита*. Тонкая кишка в процесс не вовлекается, хотя в случаях тяжелого панколита может отмечаться слабовыраженная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки дистальных отделов подвздошной кишки, называемая *ретроградным илеитом*.

При макроскопическом исследовании пораженная слизистая оболочка толстой кишки может быть слегка красноватой и зернистой или иметь обширные язвы с широким основанием, часто определяется четкая граница между пораженным и непораженным участками толстой кишки (*см.* рис. 17.36Б). Язвы ориентированы продольно, но змеевидные язвы, наблюдаемые при болезни Крона, нетипичны. Часто в просвет кишки выступают островки регенерирующей слизистой оболочки, образуя *псевдополипы* (*см.* рис. 17.36В). Их верхушки могут сливаться и формировать своеобразные «мостики» (*см.* рис. 17.36Г). Хроническое заболевание может привести к *атрофии слизистой оболочки*, характеризующейся плоской и гладкой поверхностью без складок. При НЯК, в отличие от болезни Крона, кишечная стенка не утолщена, серозная оболочка не изменена, стриктур нет. Однако воспаление может приводить к повреждению мышечного слоя стенки и нарушать нейромышечную связь, что приводит к расширению толстой кишки (*токсическому мегаколону*), при котором очень высок риск перфорации.

Гистологические признаки поражения слизистой оболочки при НЯК сходны с таковыми при болезни Крона: воспалительная инфильтрация, крипт-абсцессы (рис. 17.37А), нарушение структуры крипт и метаплазия эпителия (*см.* рис. 17.37Б). Однако при НЯК воспалительный процесс является диффузным и обычно ограничен слизистой оболочкой и поверхностными участками подслизистого слоя (*см.* рис. 17.37В). В тяжелых случаях обширное повреждение слизистой оболочки может сопровождаться образованием язв, которые распространяются глубоко в подслизистый слой, но мышечный слой стенки затрагивается редко. После излечения в качестве остаточных явлений наблюдаются подслизистый фиброз, атрофия и нарушение строения слизистой оболочки. После длительной ремиссии структура кишечной стенки может стать практически нормальной. При НЯК гранулемы не формируются.

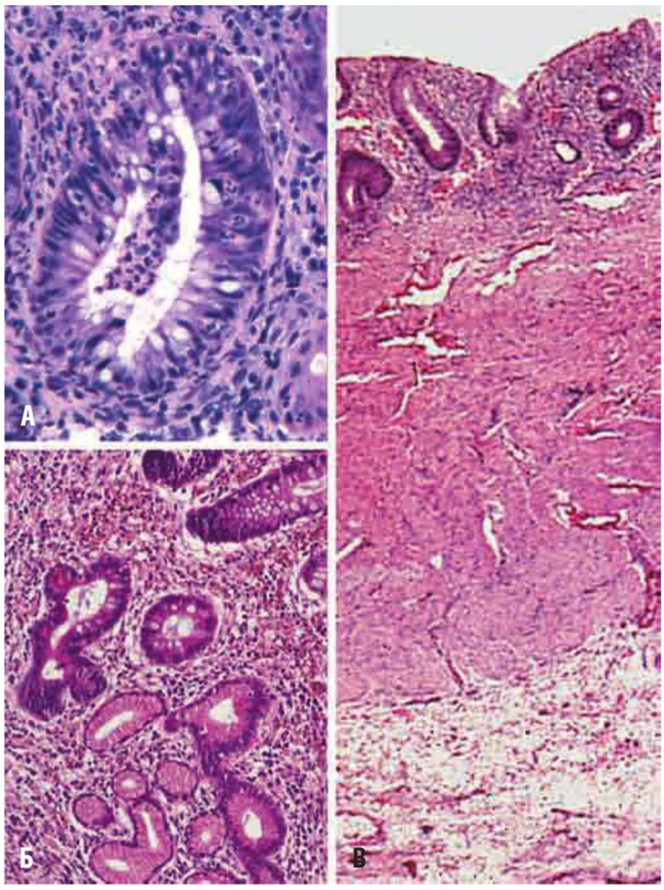


РИС. 17.37 Гистологические признаки неспецифического язвенного колита. **(А)** Крипт-абсцесс. **(Б)** Псевдопилорическая метаплазия (*внизу*). **(В)** Поражение, ограниченное слизистой оболочкой (сравните с рис. 17.35В).

Клинические признаки. НЯК является рецидивирующим заболеванием, характеризующимся приступами кровавой диареи с примесью вязкой слизи, болью в нижних отделах живота и спазмами, которые временно ослабевают после дефекации. Эти симптомы могут сохраняться несколько дней, недель или даже месяцев. Иногда первый приступ протекает настолько тяжело, что возникает необходимость в неотложной хирургической помощи. К счастью, более чем у 50% пациентов заболевание протекает в легкой форме, однако практически у всех в течение первых 10 лет происходит хотя бы один рецидив, а ≈ 30% пациентов в течение первых 3 лет после манифестации заболевания удаляют ободочную кишку из-за персистирующих симптомов. Удаление ободочной кишки при НЯК является эффективным методом лечения, однако внекишечные проявления могут остаться.

Факторы, инициирующие НЯК, неизвестны, но в некоторых наблюдениях заболеванию предшествовал инфекционный энтерит. В других случаях первый приступ начинался после психологического стресса. Стресс может вызывать и рецидив заболевания во время ремиссии. Кроме того, есть данные, что у некоторых пациентов начальные симптомы заболевания появляются через короткое время после прекращения курения (курение может частично облегчать симптомы болезни, но не является методом терапии).

НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ КОЛИТ

У ≈ 10% пациентов с ВБК окончательный диагноз установить невозможно, поскольку у них есть перекрывающиеся клинические и патологоанатомические признаки НЯК и болезни Крона (*см.* табл. 17.8). В таких наблюдениях так называемого *неопределенного колита* в патологический процесс тонкая кишка не вовлекается, а поражение толстой кишки имеет непрерывный характер, что типично для НЯК. Однако отсутствие некоторых характерных гистологических признаков, а также наличие фистул, указание на болезнь Крона в семейном анамнезе, перианальные поражения, манифестация болезни после начала курения и другие признаки, нетипичные для НЯК, указывают на необходимость проведения более детального эндоскопического, радиологического и гистологического исследований. В таких случаях полезны и серологические исследования, т.к. перинуклеарные антинейтрофильные ци-

топлазматические антитела определяются у 75% лиц с НЯК и только у 11% с болезнью Крона. У пациентов с НЯК обычно отсутствуют антитела к *S. cerevisiae*, часто определяемые у пациентов с болезнью Крона. Даже после проведения дополнительных исследований в ≈ 10% случаев ВБК остается неклассифицированной. Тогда помогают поставить диагноз признаки, развивающиеся со временем (например, стриктуры или фистулы). Тем не менее у некоторых пациентов точный диагноз установить не удается. Поскольку тактика лечения НЯК и болезни Крона очень схожа, пациенты с диагнозом «неопределенный колит» могут получить достаточно эффективное лечение. Однако желательно поставить точный диагноз, т.к. новые методы лечения НЯК и болезни Крона различаются.

НОВООБРАЗОВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОЛИТОМ

Одно из самых грозных отдаленных осложнений НЯК и болезни Крона — формирование опухоли. Этот процесс начинается с дисплазии эпителия, которая, как при пищеводе Барретта и хроническом гастрите, представляет собой поражение *in situ*. Риск дисплазии обусловлен несколькими факторами:

- *длительностью ВБК*. Риск резко возрастает через 8–10 лет после начала заболевания;
- *распространенностью воспаления*. У пациентов с панколитом риск выше, чем у пациентов с дистальным поражением толстой кишки;
- *выраженностью активного воспаления*. Наличие нейтрофилов увеличивает риск.

Роль воспаления в развитии дисплазии подтверждается экспериментальными данными о том, что лечение анти-TNF антителами подавляет развитие связанной с колитом злокачественной опухоли.

С целью раннего выявления опухолей пациентов с ВБК обычно включают в программу наблюдения через 8 лет после постановки диагноза. Исключением из этого правила являются пациенты с первичным склерозирующим холангитом, которые имеют наибольший риск развития дисплазии, — их начинают наблюдать с момента диагностирования ВБК. Регулярное проведение расширенной биопсии слизистой оболочки толстой кишки делает программу наблюдений очень дорогостоящей. В связи с этим исследования нацелены на поиск молекулярных маркеров дисплазии в морфологически неизмененной слизистой оболочке. Таким потенциальным маркером может стать нестабильность генома слизистой оболочки прямой кишки, однако пока биопсия остается лучшим и самым доступным решением этой проблемы.

Во многих случаях дисплазия развивается в макроскопически неизмененных уплощенных участках слизистой оболочки. В таких ситуациях полезны усовершенствованные эндоскопические методы — хромоэндоскопия и конфокальную эндоскопия. Дисплазию на фоне ВБК гистологически подразделяют на дисплазию *низкой* и *высокой степени* (рис. 17.38А, Б) и *мультифокальную*. Дисплазия высокой степени может сочетаться с инвазивной карциномой как в том же участке (*см.* рис. 17.38В), так и в другом отделе толстой кишки, что обычно является показанием к ее удалению. При дисплазии низкой степени альтернативой резекции может стать активное наблюдение, однако выбор оптимальной тактики зависит от множества факторов, включая возраст пациента и количество участков дисплазии. У пациентов с ВБК также развиваются аденомы толстой кишки (*см.* далее), в некоторых случаях их бывает трудно отличить от полиповидных участков дисплазии, ассоциированной с ВБК [108].

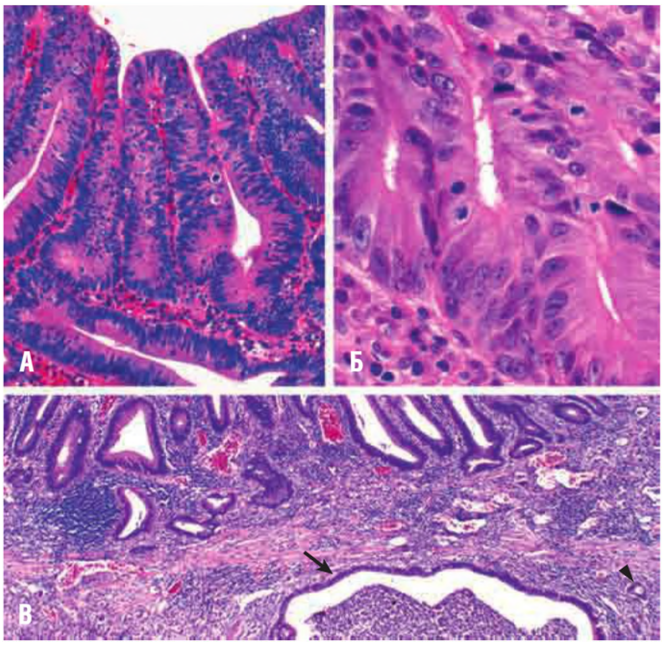


РИС. 17.38 Дисплазия, ассоциированная с колитом. **(А)** Дисплазия низкой степени с выраженной псевдостратификацией и резкой гиперхромией ядер. **(Б)** Криброзные железистые структуры при дисплазии высокой степени. **(В)** Препарат после удаления ободочной кишки с дисплазией высокой степени в поверхностных отделах и подлежащей инвазивной аденокарциномой. Под мышечной пластинкой слизистой оболочки определяется крупная кистозная полость (*стрелка*), заполненная нейтрофилами, выстланная атипическими клетками и окруженная инвазивной аденокарциномой с мелкими железистыми структурами (*острие стрелки*).

ДРУГИЕ ВИДЫ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА

Воспаление в отключенном сегменте кишки

Для хирургического лечения НЯК, болезни Гиршпрунга и других заболеваний толстой кишки иногда необходимо сформировать слепой дистальный сегмент толстой кишки, называемый *отключенным сегментом кишки* или *карманом Хартмана*, и создать временную или постоянную колостому, посредством которой обеспечивается выведение каловых масс. В отключенном сегменте кишки может развиться воспаление, особенно у пациентов с НЯК. Кроме того, наблюдаются полнокровие и рыхлость слизистой оболочки (самые типичные макроскопические признаки колита в отключенном сегменте кишки) в результате формирова-

ния в слизистой оболочке многочисленных лимфоидных фолликулов (рис. 17.39А). Также в собственной пластинке слизистой оболочки кишки присутствует большое количество лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и плазматических клеток. В тяжелых случаях морфологические изменения напоминают типичные признаки ВБК, включая крипт-абсцессы, нарушение строения слизистой оболочки и, реже, гранулемы.

Патогенетические механизмы, ответственные за развитие колита в отключенном сегменте кишки, изучены недостаточно. Предполагается, что определенную роль играют отсутствие нормального пассажа каловых масс и изменение состава кишечной микрофлоры. Это предположение сделано на основании наблюдений, в которых регенерация слизистой оболочки улучшалась после клизм с короткоцепочечными жирными кислотами, являющимися продуктами жизнедеятельности кишечных бактерий и важным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки. Оптимальным методом лечения является восстановление пассажа каловых масс в отключенном сегменте кишки.

Микроскопический колит

Микроскопический колит объединяет две нозологические формы: *коллагенозный колит* и *лимфоцитарный колит*. Эти идиопатические заболевания проявляются хронической водянистой диареей без примеси крови и без потери массы тела. Рентгенологические и эндоскопические изменения обычно отсутствуют. *Коллагенозный колит*, который чаще всего наблюдается у женщин среднего и пожилого возраста, характеризуется наличием плотного субэпителиального слоя коллагеновых волокон, увеличением количества внутриэпителиальных лимфоцитов и смешанной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки кишки (*см.* рис. 17.39Б). *Лимфоцитарный колит* является гистологически сходным заболеванием, однако субэпителиальный слой коллагеновых волокон при нем не утолщен, но увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов более выражено (*см.* рис. 17.39В). При лимфоцитарном колите есть четкая связь с целиакией и аутоиммунными заболеваниями, включая тиреоидит, артрит и аутоиммунный или лимфоцитарный гастрит.

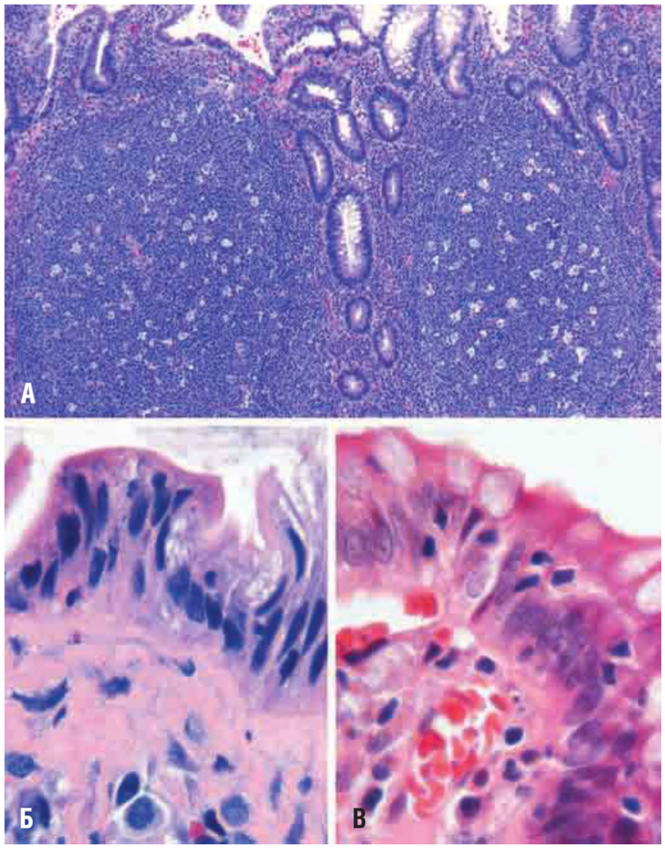


РИС. 17.39 Редкие причины колита. **(А)** Колит в отключенном сегменте кишки. Отмечаются крупные лимфоидные скопления с герминативными центрами. **(Б)** Коллагенозный колит с внутриэпителиальными лимфоцитами и плотным субэпителиальным слоем коллагеновых волокон. **(В)** Лимфоцитарный колит.

Болезнь «трансплантат против хозяина»

Болезнь «трансплантат против хозяина» развивается после пересадки аллогенного костного мозга. В большинстве случаев в процесс вовлекается как тонкая, так и толстая кишка. Несмотря на то что болезнь «трансплантат против хозяина» является вторичной вследствие реакции Т-клеток донора на антигены эпителиальных клеток ЖКТ реципиента, лимфоцитарный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки кишки обычно выражен слабо. Самым частым гистологическим признаком болезни «трансплантат против хозяина» является апоптоз эпителиальных клеток, особенно клеток кишечных крипт. Реже происходит тотальное разрушение желез, хотя эндокринные клетки могут сохраняться. Кишечным проявлением болезни «трансплантат против хозяина» обычно является водянистая диарея.

Дивертикулы толстой кишки

Дивертикул — это выпячивание слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки. Такие *дивертикулы толстой кишки* редко наблюдаются у лиц в возрасте до 30 лет, однако у лиц старше 60 лет в западных странах распространенность дивертикулов приближается к 50%. Дивертикулы обычно множественные — такое состояние обозначают термином «дивертикулез». Это заболевание значительно реже наблюдается в Японии и развивающихся тропических странах, вероятно вследствие различий в диете.

Патогенез. Дивертикулы толстой кишки являются результатом особенностей строения мышечного слоя стенки толстой кишки, а также высокого давления в просвете сигмовидной кишки. Нервы, ветви ректальных артерий и их соединительнотканные оболочки прободают внутренний циркулярный мышечный слой, приводя к образованию участков неоднородности и истончения. В других отделах толстой кишки участки истончения усилены наружным продольным слоем мышечной оболочки (этот слой образован всего тремя лентами ободочной кишки, а не охватывает всю стенку

целиком). Повышенное давление в просвете сигмовидной кишки обусловлено чрезмерными перистальтическими сокращениями со спастической секвестрацией сегментов кишки и может еще больше возрастать при диете, бедной пищевыми волокнами, снижающей объем каловых масс, особенно в сигмовидной кишке.

Морфология. Анатомически дивертикулы толстой кишки представляют собой мелкие колбообразные выпячивания, обычно размером 0,5–1,0 см, равномерно распределенные вдоль кишки (рис. 17.40А). Чаще всего дивертикулы локализуются в сигмовидной кишке, но в тяжелых случаях процесс имеет более распространенный характер. Поскольку дивертикулы сжимаются и легко освобождаются от каловых масс, а также часто окружены *жировыми подвесками* со стороны серозной оболочки, дивертикулы можно не заметить при осмотре кишки со стороны брюшной полости. Стенка дивертикула толстой кишки истончена и состоит из уплощенной или атрофированной слизистой оболочки, тонкого подслизистого слоя и истонченного мышечного слоя (чаще он отсутствует) (*см.* рис. 17.40Б, В). Часто в пораженном сегменте кишки определяется гипертрофия циркулярного слоя мышечной оболочки. Обструкция дивертикула приводит к воспалению — *дивертикулиту* или *перидивертикулиту*. Поскольку основу стенки дивертикула составляют только мышечная пластинка слизистой оболочки и тонкий слой субсерозной жировой ткани, воспаление и повышенное давление в просвете обтурированного дивертикула может привести к его *перфорации*. Дивертикулит может вызвать сегментарный дивертикул-ассоциированный колит, фиброзное утолщение стенки толстой кишки и прилегающих тканей или образование стриктуры. Следствием перфорации могут стать околотолстокишечный абсцесс, свищевые ходы и иногда перитонит.

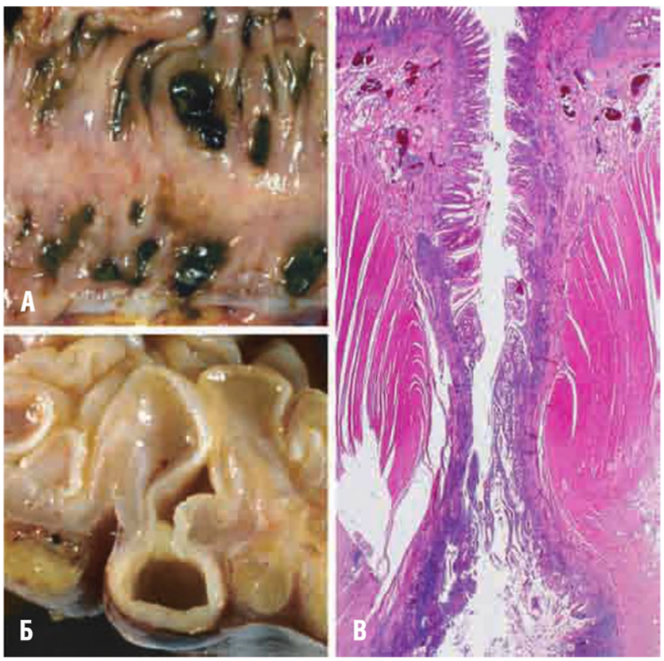


РИС. 17.40 Дивертикулез сигмовидной кишки. **(А)** Равномерно распределенные дивертикулы, заполненные каловыми массами. **(Б)** На разрезе кишки видно выпячивание слизистой оболочки через мышечный слой кишечной стенки. **(В)** Дивертикул сигмовидной кишки. При малом увеличении видно выпячивание слизистой оболочки и подслизистого слоя через мышечный слой стенки.

Клинические признаки. У большинства лиц заболевание остается бессимптомным на протяжении всей жизни, а патологические изменения обнаруживаются случайно. В ≈ 20% наблюдений начало заболевания характеризуется неспецифическими симптомами в виде периодических спазмов, длительного дискомфорта в нижних отделах живота, запоров, метеоризма и ощущения неполного опорожнения прямой кишки. Иногда у пациентов чередуются запоры и диарея, причем последняя может сопровождаться минимальной хронической либо перемежающейся кровопотерей или массивным кровотечением (в очень редких случаях). Результаты исследований показали, что на ранних стадиях развития дивертикулы могут регрессировать или, что бывает чаще, становиться более многочисленными и выраженными. Остается неясным, может ли диета, богатая пищевыми волокнами, предотвратить прогрессирование заболевания или защитить от него, но установлено, что диета, обогащенная пищевыми волокнами, ослабляет симптомы заболевания. Дивертикулит чаще всего разрешается самостоятельно, и относительно немногим пациентам нужно хирургическое вмешательство.

Полипы

Полипы чаще локализуются в толстой кишке, но также могут возникать в пищеводе, желудке или тонкой кишке. Практически все полипы начинаются с небольшого возвышения слизистой оболочки, такие полипы называют *плоскими* (*«сидячими»*). Этот термин был позаимствован у ботаников, которые используют его для описания цветов и листьев, растущих непосредственно от стебля (без черешка). По мере увеличения плоского полипа происходит пролиферация прилегающих к нему клеток слизистой оболочки, а также вытягивание полипа в просвет кишки с формированием ножки. Такие полипы обозначают термином «полипы на ножке». Все кишечные полипы условно разделяют на *опухолевые* и *неопухолевые*. Самым частым опухолевым полипом является аденома, которая может прогрессировать до злокачественной опухоли. Неопухолевые полипы, в свою очередь, делят на *воспалительные*, *гамартоматозные* и *гиперпластические*.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИПЫ

Примером чисто воспалительного полипа является полип в составе *синдрома одиночной язвы прямой кишки*. Заболевание проявляется триадой клинических симптомов: ректальным кровотечением, выделением слизи из ануса и воспалительным полипом на передней стенке прямой кишки. Причиной этого синдрома является нарушение расслабления анального сфинктера, что приводит к образованию патологического выпячивания передней стенки прямой кишки с последующим периодическим повреждением и изъяз-

влением. Формирующийся в конечном итоге воспалительный полип является результатом повторяющихся циклов повреждения и заживления. Смещение такого полипа движущимися каловыми массами приводит к локальному выпадению слизистой оболочки прямой кишки — *пролапсу*.

Таким образом, отличительными гистологическими признаками синдрома одиночной язвы прямой кишки являются сочетание воспалительного полипа с пролапсом слизистой оболочки, наличием фиброзно-мышечной гиперплазии собственной пластинки слизистой оболочки кишки, воспалительной инфильтрации, эрозий и гиперплазии эпителия (рис. 17.41).

ГАМАРТОМАТОЗНЫЕ ПОЛИПЫ

Гамартоматозные полипы наблюдаются редко и могут быть спорадическими либо возникать на фоне различных наследственных и приобретенных желудочно-кишечных полипозных синдромов (табл. 17.9). Гамартоматозные полипы важно уметь распознавать, но их симптоматика неспецифична (могут быть как кишечные, так и внекишечные проявления). Гамартоматозные полипы могут быть у членов одной семьи.

Ювенильные полипы

Ювенильные полипы представляют собой очаговые мальформации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки кишки. Такие полипы могут быть *спорадическими* или *компонентом синдрома ювенильного полипоза*, но морфологические отличия между ними отсутствуют. Большинство ювенильных полипов наблюдаются у детей в возрасте младше 5 лет. У взрослых полипы с идентичной морфологией иногда ошибочно принимают за воспалительные полипы. Основная масса ювенильных полипов локализуется в прямой кишке и в большинстве случаев проявляются ректальным кровотечением. В некоторых случаях происходит выпадение полипа через анальный сфинктер.

Спорадические ювенильные полипы обычно представлены одиночными образованиями (*ретенционные полипы*). Однако у лиц с аутосомно-доминантным синдромом ювенильного полипоза выявляют от 3 до 100 гамартоматозных полипов, что часто является показанием к удалению ободочной кишки из-за хронической кровопотери в результате изъязвления полипов. У небольшого количества пациентов полипы локализуются в желудке и тонкой кишке. Внекишечными проявлениями синдрома ювенильного полипоза являются артериовенозные мальформации в легких.

Морфология. Диаметр большинства ювенильных полипов не превышает 3 см. Обычно они представляют собой образование на ножке с гладкой красноватой поверхностью и характерными кистозными полостями (на разрезе). При микроскопическом исследовании выявляются расширенные железы, заполненные слизью и воспалительным детритом (рис. 17.42), а также собственная пластинка слизистой оболочки кишки, расширенная за счет смешанного воспалительного инфильтрата. Мышечная пластинка слизистой оболочки может быть нормальной или истонченной.

Морфогенез ювенильных полипов изучен недостаточно. Предположительно в его основе лежит гиперплазия слизистой оболочки. Эта гипотеза согласуется с тем фактом, что мутации генов сигнального пути, регулирующего рост клеток, вызывают аутосомно-доминантный синдром ювенильного полипоза.

Самыми частыми являются мутации гена *SMAD4*, который кодирует синтез цитоплазматического промежуточного звена сигнального пути TGF-β. В других случаях может наблюдаться мутация *BMPR1A* — киназы, являющейся членом суперсемейства TGF-β (*см.* табл. 17.9). Однако такие мутации обнаруживают менее чем у 50% пациентов. Вероятно, синдром ювенильного полипоза могут вызывать изменения других генов. Дисплазия наблюдается лишь в небольшом количестве случаев этого синдрома, тем не менее он

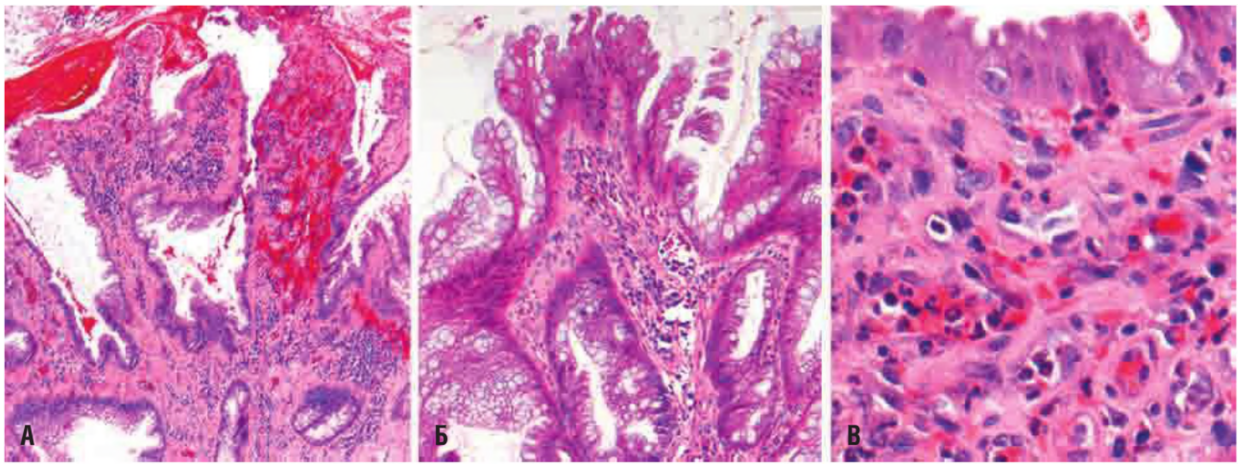


РИС. 17.41 Синдром одиночной язвы прямой кишки. **(А)** Расширенные железы, пролиферация эпителия, поверхностные эрозии и воспалительная инфильтрация являются типичными признаками воспалительного полипа. Гиперплазия гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишки позволяет предположить наличие пролапса слизистой оболочки. **(Б)** Гиперплазия эпителия. **(В)** Пролиферация капилляров собственной пластинки слизистой оболочки кишки, сходная с грануляционной тканью и вызванная рецидивирующими эрозиями и реэпителизацией.

ТАБЛИЦА 17.9 Желудочно-кишечные полипозные синдромы

Синдром	Средний возраст манифестации (годы)	Мутантный ген	Вид поражения ЖКТ	Некоторые внежелудочно-кишечные проявления
Синдром Пейтца–Егерса	10–15	*LKB1/STK11*	Ветвистые полипы; тонкая кишка > толстая кишка > желудок; аденокарцинома толстой кишки	Пятна на коже (риск рака щитовидной железы, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, гонад и мочевого пузыря)
Синдром ювенильного полипоза	< 5	*SMAD4, BMPR1A*	Ювенильные полипы (риск развития аденокарциномы желудка, тонкой кишки и толстой кишки, поджелудочной железы)	Артериовенозные мальформации легких, симптом «барабанные палочки»
Синдром Каудена, синдром Баннаян–Рувалкаба–Рилей	< 15	*PTEN*	Гамартоматозные полипы, липомы, ганглионевромы, воспалительные полипы (риск рака толстой кишки)	Доброкачественные опухоли кожи, доброкачественные и злокачественные образования щитовидной и молочной желез
Синдром Кронкайта–Канада	> 50	Не установлен	Гамартоматозные полипы толстой кишки, расширение крипт и отек непораженной полипами слизистой оболочки	Атрофические изменения ногтей, потеря волос, нарушение кожной пигментации, кахексия и анемия
Туберозный склероз		*TSC1, TSC2*	Гамартоматозные полипы прямой кишки	Ангиофиброма лица, корковые туберсы, ангиомиолипома почки
Наследственный аденоматозный полипоз				
Классический	10–15	*APC, MUTYH*	Множественные аденомы	Врожденная гипертрофия ПЭС
Мягкий	40–50	*APC, MUTYH*	Множественные аденомы	
Синдром Гарднера	10–15	*APC, MUTYH*	Множественные аденомы	Остеомы, десмоиды, кисты кожи
Синдром Турко	10–15	*APC, MUTYH*	Множественные аденомы	Опухоли ЦНС, медуллобластома

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПЭС — пигментный эпителий сетчатки; ЦНС — центральная нервная система.

ассоциируется с повышенным риском развития аденокарциномы толстой кишки.

Синдром Пейтца–Егерса

Этот редкий аутосомно-доминантный синдром манифестирует у молодых (средний возраст 11 лет) множественными гамартоматозными полипами ЖКТ и гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек. На коже вокруг рта, глаз, ноздрей, на слизистой оболочке щек, ладонной поверхности кистей, половых органах и в перианальной области появляются пятна темно-голубого или коричневого цвета. Эти пятна похожи на веснушки, но в отличие от них располагаются также на слизистой оболочке щек. Полипы Пейтца–Егерса могут осложняться инвагинацией кишки, иногда с летальным исходом. Важно отметить, что синдром Пейтца–Егерса связан с повышенным риском развития злокачественных опухолей, включая рак толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, легкого, яичников, матки и яичек, а также некоторых других опухолей, например опухолей из клеток полового тяжа.

Патогенез. Гетерозиготную зародышевую мутацию гена *LKB1/STK11* с утратой его функции имеют ≈ 50% лиц с наследственным синдромом Пейтца–Егерса, а также многие пациенты со спорадическим вариантом этого синдрома. LKB1/STK11 является киназой, которая регулирует поляризацию клеток, их рост и метаболизм. Это согласуется с мнением о том, что *LKB1/STK11* является геном-супрессором опухолей, и объясняет высокий риск развития злокачественных опухолей у пациентов с этим синдромом. В клетках злокачественных опухолей, развивающихся при синдроме Пейтца–Егерса, часто нарушено функционирование копии *LKB1/STK11* вследствие соматической мутации. Аденокарциномы ЖКТ развиваются вне связи с гамартоматозными полипами, т.е. гамартомы не являются предраковыми поражениями.

Морфология. Полипы при синдроме Пейтца–Егерса чаще локализуются в тонкой кишке, хотя могут развиваться в желудке, толстой кишке, мочевом пузыре и легких. Макроскопически полипы представляют собой крупные образования на ножке с дольчатой поверхностью. При гистологическом исследовании определяется типичная разветвленная сеть из соединительной ткани, гладких мышц, собственной пластинки и желез, выстланных обычным кишечным эпителием (рис. 17.43). Разветвленность гладкомышечных волокон в собственной пластинке слизистой оболочки кишки помогает отличить полипы при синдроме Пейтца–Егерса от ювенильных полипов.

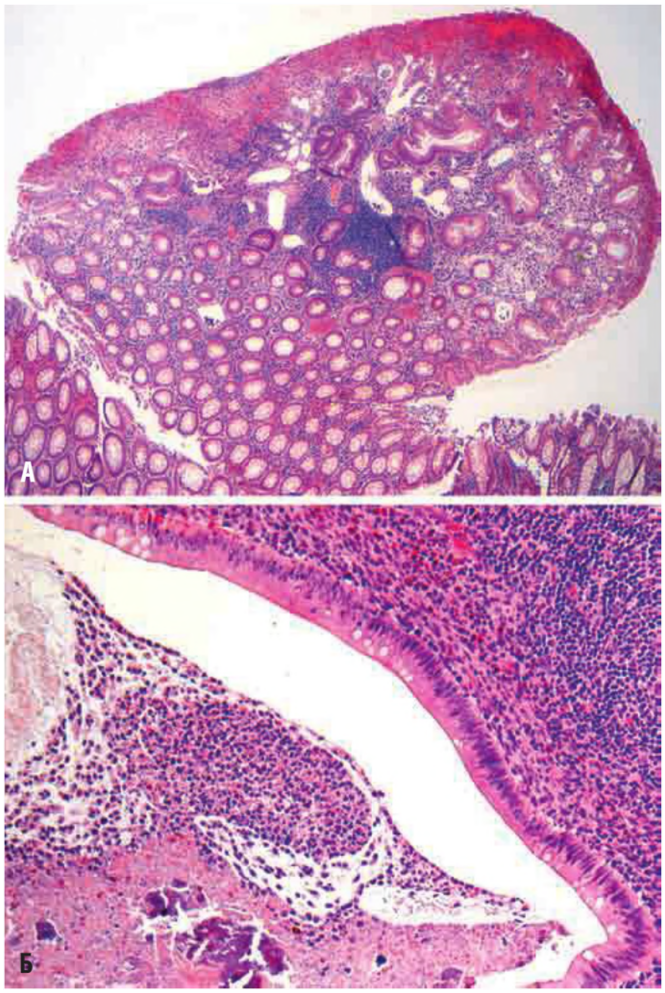


РИС. 17.42 Синдром ювенильного полипоза. **(А)** Ювенильный полип. Видны эрозия и кистозно расширенные крипты. **(Б)** В просвете расширенных крипт могут накапливаться густая слизь, нейтрофилы и воспалительный детрит.

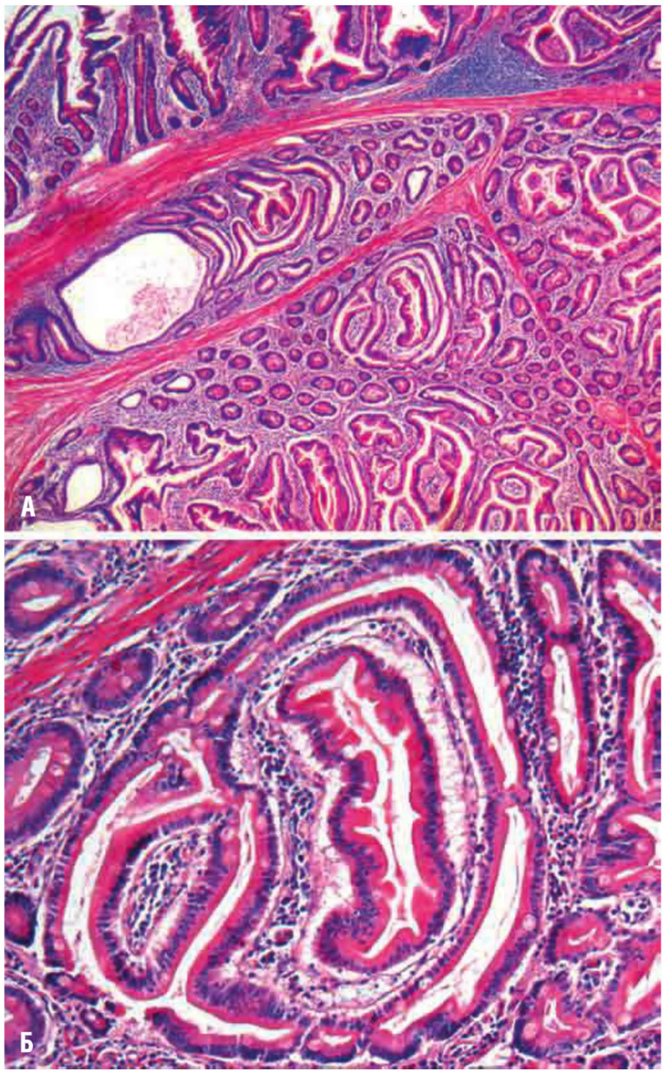


РИС. 17.43 Полип при синдроме Пейтца–Егерса. **(А)** Под поверхностью полипа (*вверху*) располагается строма из гладкомышечных волокон, пронизывающих собственную пластинку слизистой оболочки кишки. **(Б)** Сложная структура желез и разветвленность гладкомышечных волокон являются признаками, которые отличают полипы при синдроме Пейтца–Егерса от ювенильных полипов (сравните с рис. 17.42).

Клинические признаки. Поскольку морфологически полипы при синдроме Пейтца–Егерса сходны с другими гамартоматозными полипами, ключевым диагностическим признаком являются множественные полипы в тонкой кишке, гиперпигментация кожи и слизистых оболочек и семейный анамнез. У пациентов с полипами при отсутствии гиперпигментации кожи и слизистых оболочек поставить диагноз поможет выявление мутаций *LKB1/STK11*. Однако отсутствие мутаций этого гена не исключает синдром Пейтца–Егерса, т.к. его могут вызывать мутации других, еще неизвестных генов. Поскольку при данном синдроме повышен риск развития злокачественных опухолей, пациентам рекомендуется проводить периодическое обследование органов ЖКТ, малого таза и половых желез.

Синдром Каудена и синдром Баннаян–Рувалкаба–Рилей

Синдром Каудена и синдром Баннаян–Рувалкаба–Рилей являются аутосомно-доминантными синдромами гамартоматозного полипоза, связанными с мутациями гена-супрессора опухолей *PTEN* с утратой его функции. Этот ген кодирует синтез липидной фосфатазы, которая подавляет передачу по сигнальному пути PI3K/AKT. Мутации гена *PTEN* также определяются у некоторых пациентов с синдромом ювенильного полипоза. Многочисленные синдромы, связанные с мутациями *PTEN*, иногда объединяют в группу *PTEN-ассоциированных синдромов гамартоматозного полипоза*. Причина различных клинических проявлений этих синдромов неизвестна. Предполагается наличие связи между мутантными вариантами *PTEN* и другими неизвестными модифицированными генами.

Общие признаки синдрома Каудена и синдрома Баннаян–Рувалкаба–Рилей: кишечные гамартоматозные полипы, липомы, макроцефалия, гемангиомы и пигментные пятна на головке полового члена.

Синдром Каудена отличается от синдрома Баннаян–Рувалкаба–Рилей наличием таких доброкачественных опухолей кожи, как трихолеммомы, папилло-

матозные папулы и акральный кератоз. Риск развития злокачественных опухолей ЖКТ у лиц с синдромом Каудена не отличается от риска в общей популяции, но они предрасположены к развитию карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы щитовидной железы и карциномы эндометрия.

Синдром Баннаян–Рувалкаба–Рилей отличается от синдрома Каудена клинически. Так, умственная отсталость и задержка физического развития наблюдаются только при синдроме Баннаян–Рувалкаба–Рилей. Этот синдром также характеризуется меньшей частотой развития злокачественных опухолей, чем синдром Каудена.

Синдром Кронкайта–Канада

Синдром Кронкайта–Канада отличается от других синдромов гамартоматозного полипоза тем, что он не является наследственным и чаще развивается у лиц старше 50 лет. Клинические симптомы неспецифичны: диарея, потеря массы тела, боль в животе и общая слабость. Самый характерный признак — наличие в желудке, тонкой кишке, толстой кишке и прямой кишке гамартоматозных полипов, гистологически не отличимых от ювенильных полипов. При этом в слизистой оболочке вне полипа определяются кистозно расширенные крипты, отек и воспалительная инфильтрация собственной пластинки. Другими проявлениями могут быть атрофия и расслоение ногтей, потеря волос и гипер- и гипопигментация кожи. Причины синдрома Кронкайта–Канада неизвестны, специфическая терапия отсутствует. Лечебное питание, уменьшающее кахексию и анемию, иногда поддерживает ремиссию. В ≈ 50% случаев заболевание заканчивается летальным исходом.

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПОЛИПЫ

Гиперпластические полипы толстой кишки — часто встречающиеся эпителиальные образования, обычно развивающиеся в возрасте 50–60 лет. Патогенез гиперпластических полипов до конца не ясен, однако известно, что они являются результатом снижения скорости обновления и слущивания эпителиальных клеток. Это приводит к своеобразному нагромождению бокаловидных и абсорбирующих клеток друг на друга. В настоящее время считают, что злокачественный потенциал у таких образований отсутствует.

Основное клиническое значение гиперпластических полипов заключается в их дифференциальной диагностике с плоскими зубчатыми аденомами (гистологически сходными образованиями, обладающими злокачественным потенциалом) (*см.* далее). Также необходимо помнить, что гиперплазия эпителия в качестве неспецифической реакции может развиться в участках слизистой оболочки, прилегающих или покрывающих любые опухолевые или воспалительные образования, поэтому может быть их дополнительным диагностическим признаком.

Морфология. Гиперпластические полипы чаще локализуются в дистальном отделе ободочной кишки, диаметр их обычно менее 5 мм. Они представляют собой гладкие, дольчатые выпячивания слизистой оболочки и в основном располагаются на вершине ее складок. Эти образования могут быть одиночными, однако, как правило, являются множественными, особенно в сигмовидной кишке и прямой кишке. Гистологически гиперпластические полипы представлены зрелыми бокаловидными и абсорбирующими клетками. Замедленное отторжение приводит к скоплению клеток, в результате формируется зубчатая (бахромчатая) структура поверхности гиперпластических полипов, что является диагностическим признаком этих образований (рис. 17.44).

ОПУХОЛЕВЫЕ ПОЛИПЫ

Любые опухолевые образования в ЖКТ (карциноидные и стромальные опухоли, лимфомы и даже метастазы опухолей других органов) могут иметь форму полипа. Самыми частыми и клинически важными опухолевыми полипами являются аденомы толстой кишки, которые представляют собой доброкачественные полипы, но могут быть предшественниками большинства аденокарцином толстой кишки.

Аденомы — это внутриэпителиальные опухоли, варьирующие от маленьких полипов на ножке до крупных плоских образований. Аденомы имеют ≈ 50% жителей

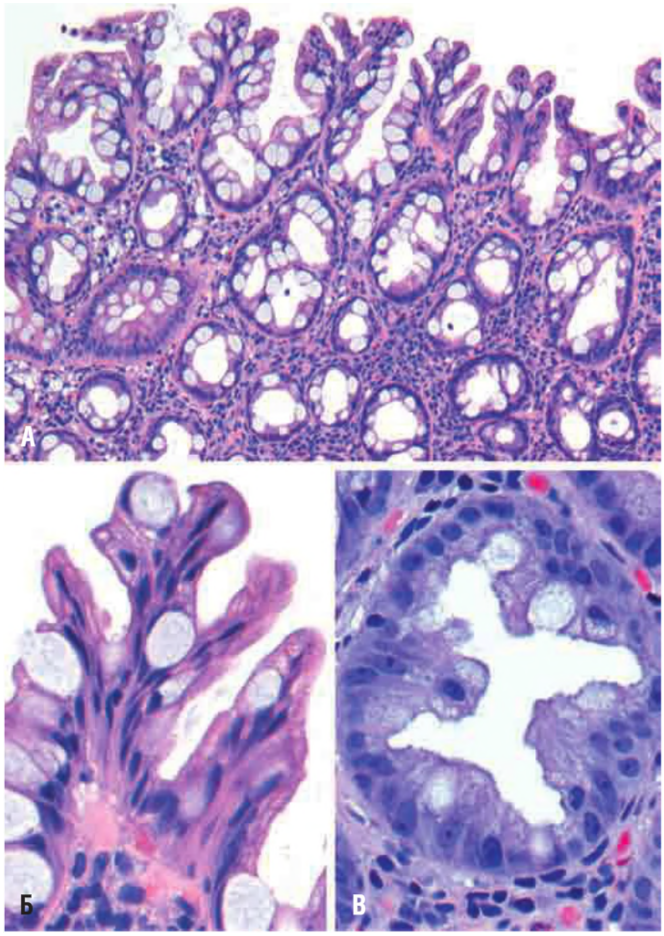


РИС. 17.44 Гиперпластический полип. **(А)** Поверхность полипа с нерегулярным выпячиванием эпителиальных клеток и формированием зубчатости. **(Б)** Скопления эпителиальных клеток в результате нарушения их отторжения. **(В)** Скопления эпителиальных клеток создают характерную зубчатую форму желез на срезе.

западных стран старше 50 лет. Аденомы одинаково часто наблюдаются у мужчин и женщин. Эти полипы являются предшественниками рака толстой кишки, поэтому согласно клиническим рекомендациям все взрослое население США начиная с 50-летнего возраста подвергается контрольной колоноскопии. При наличии рака толстой кишки в семейном анамнезе высок риск развития опухоли в молодом возрасте, поэтому контрольную колоноскопию у членов этих семей обычно проводят как минимум на 10 лет раньше, чем возраст самого молодого члена семьи, у которого было диагностировано это заболевание [109]. Аденомы реже наблюдаются в азиатских странах, но частота аденом в этих популяциях ежегодно возрастает параллельно увеличению частоты аденокарциномы толстой кишки, прежде всего за счет все более широкого распространения западного стиля жизни и рациона питания.

По определению аденомы толстой кишки характеризуются дисплазией эпителия. Частота аденом толстой кишки коррелирует с частотой аденокарцином толстой кишки, при этом локализация и распределение аденом и аденокарцином в толстой кишке сходна. Результаты обширных исследований показывают, что регулярная контрольная колоноскопия и удаление полипов снижают заболеваемость аденокарциномой толстой кишки. Несмотря на такую четкую взаимосвязь, важно подчеркнуть, что большинство аденом не прогрессируют в аденокарциному. В настоящее время инструментальных методов исследования, позволяющих отличать аденомы, подверженные злокачественной трансформации, нет. В большинстве случаев аденомы бессимптомны, за исключением крупных, которые вызывают скрытое кровотечение и анемию, и редких ворсинчатых аденом, приводящих к гипопротеинемии и гипокалиемии вследствие секреции большого количества белка и калия.

Морфология. Размер типичных аденом варьирует от 0,3 до 10 см в диаметре. Они могут иметь *ножку* (рис. 17.45А) или быть *плоскими* (на широком основании). Поверхность образований обоих типов по текстуре напоминает бархат (*см.* рис. 17.45Б) или малину вследствие патологического роста эпителия. Цитологическими признаками дисплазии эпителия являются гиперхромия ядер, их удлинение и псевдостратификация. Эти изменения лучше всего различимы в поверхностных участках аденомы и часто сопровождаются наличием крупных ядрышек, эозинофилией цитоплазмы и уменьшением количества бокаловидных клеток. Эпителий теряет способность к созреванию по мере миграции клеток из глубоких отделов крипт к поверхности (*феномен отсутствия поверхностного созревания*). Ножка аденомы состоит из соединительной и гладкомышечной тканей (*см.* рис. 17.45В), содержащих хорошо выраженные сосуды, исходящие из подслизистого слоя. Ножка обычно покрыта неизмененным эпителием, но иногда он может быть диспластическим.

В зависимости от строения аденомы делят на *тубулярные, тубуло-ворсинчатые* и *ворсинчатые*, однако такое деление имеет ограниченное клиническое значение. Тубулярные аденомы обычно имеют вид мелких полипов на ножке, состоящих из небольших округлых желез (рис. 17.46А). Напротив, ворсинчатые аденомы, часто крупные и плоские, представляют собой многочисленные тонкие выросты (*см.* рис. 17.46Б). Тубуло-ворсинчатые аденомы имеют как тубулярную, так и ворсинчатую структуры. Ворсинчатые аденомы гораздо чаще, чем тубулярные, содержат очаги инвазии, но сам по себе ворсинчатый тип не повышает риск развития рака (при небольших размерах аденомы).

Плоские зубчатые аденомы гистологически во многом сходны с гиперпластическими полипами, но обычно локализуются в проксимальном отделе ободочной кишки [110]. Несмотря на наличие злокачественного потенциала, плоские зубчатые аденомы лишены типичных гистологических признаков дисплазии, которые присутствуют в других аденомах (*см.* рис. 17.46В). Гистологическими критериями плоских зубчатых аденом являются зубчатая структура как поверхностных, так и глубоких отделов крипт, боковой рост и ветвление крипт, а также расширение глубоких отделов крипт (*см.* рис. 17.46Г) (в гиперпластических полипах зубчатое строение имеют только поверхностные отделы крипт).

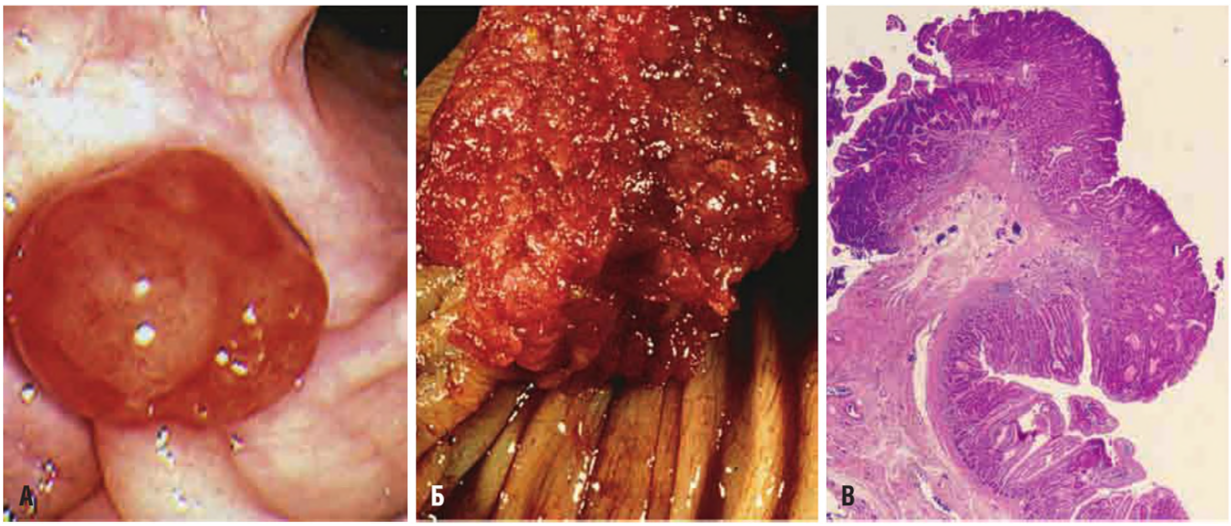


РИС. 17.45 Аденомы толстой кишки. **(А)** Аденома на ножке (колоноскопия). **(Б)** Аденома с бархатистой поверхностью. **(В)** Тубулярная аденома на ножке (малое увеличение).

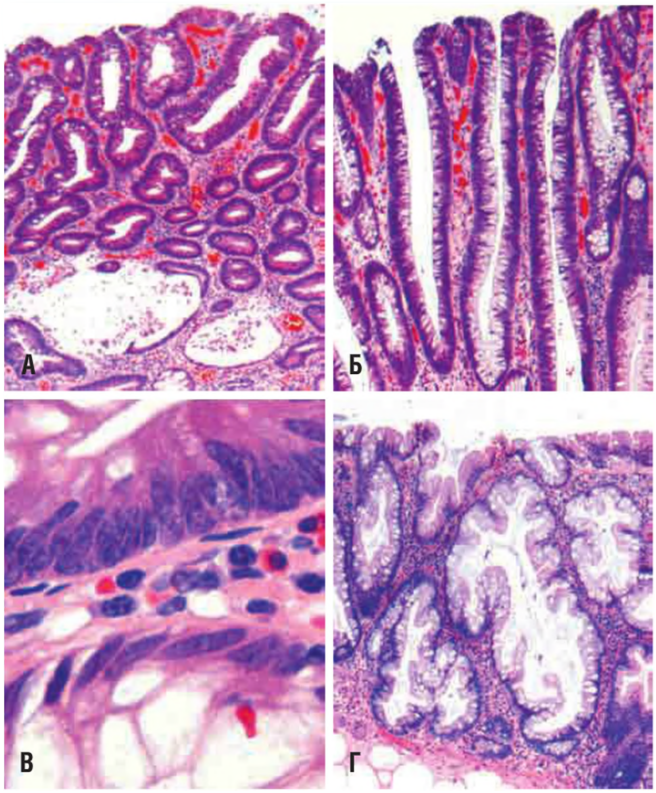


РИС. 17.46 Гистологические признаки аденом толстой кишки. **(А)** Тубулярная аденома с гладкой поверхностью и округлыми железами. В аденомах иногда присутствуют признаки активного воспаления. В представленном наблюдении в нижней части снимка видны расширенные крипты с признаками разрыва. **(Б)** Ворсинчатая аденома. Длинные тонкие выросты напоминают ворсины тонкой кишки. **(В)** Дисплазия эпителия (*вверху*) с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромными и вытянутыми ядрами и псевдостратификацией ядер. Сравните с неизмененным эпителием внизу снимка. **(Г)** Плоская зубчатая аденома выстлана бокаловидными клетками без цитологических признаков дисплазии. Это образование отличается от гиперпластического полипа тем, что пролиферация и нарушение отторжения эпителия наблюдаются также в глубоких отделах крипт с формированием боковых выростов и расширений. Сравните с гиперпластическим полипом на рис. 17.44А.

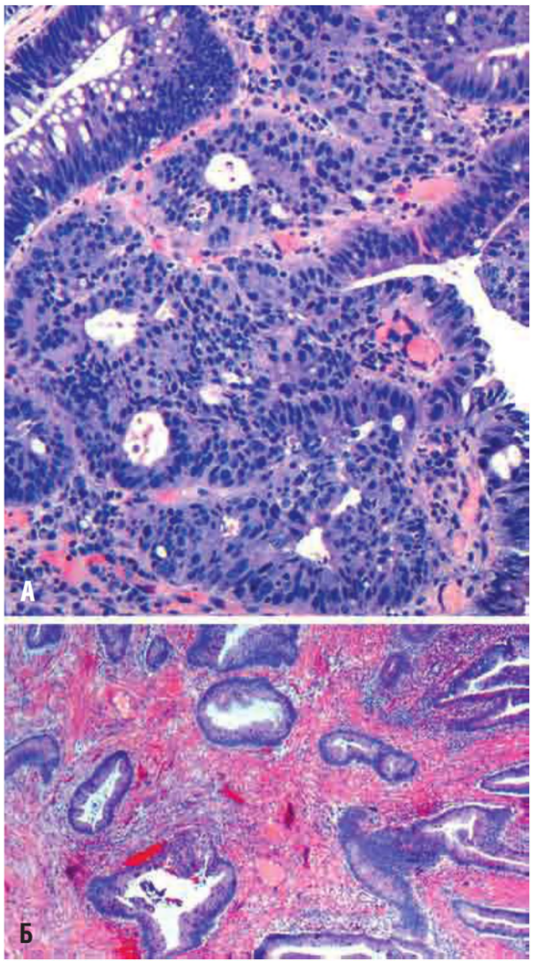


РИС. 17.47 Аденома с внутрислизистой карциномой. **(А)** Криброзные железистые структуры находятся в собственной пластинке, но не выходят за пределы базальной мембраны. **(Б)** Инвазивная аденокарцинома (*слева*) под ворсинчатой аденомой (*справа*). Отмечается десмопластическая реакция стромы на инвазию.

Внутрислизистая карцинома развивается в том случае, когда диспластические эпителиальные клетки проникают через базальную мембрану в собственную или мышечную пластинку слизистой оболочки. Поскольку в слизистой оболочке толстой кишки отсутствуют лимфатические сосуды, внутрислизистая карцинома обладает очень низким метастатическим потенциалом, поэтому тотальная полипэктомия является эффективным методом лечения (рис. 17.47А). При инвазии за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки, включая подслизистый слой в ножке полипа (*см.* рис. 17.47Б), опухоль расценивают как инвазивную, которая характеризуется повышенным риском распространения в другие участки. В таких случаях при планировании хирургического вмешательства следует учитывать несколько факторов: степень гистологической дифференцировки инвазивного компонента, наличие сосудистой или лимфатической инвазии и минимальное расстояние от инвазивного компонента до края резекции.

Большинство аденом толстой кишки — доброкачественные образования, но некоторые из них к моменту обнаружения уже могут трансформироваться в инвазивную злокачественную опухоль. Самой важной характеристикой, влияющей на риск малигнизации, является размер образования. Например, рак очень редко развивается в аденомах диаметром менее 1 см, а по данным некоторых исследований ≈ 40% аденом диаметром более 4 см содержат очаги малигнизации. Фактором риска развития злокачественной опухоли в полипах (но не в других полипах у того же пациента) также является дисплазия высокой степени.

Наследственные синдромы

Известны некоторые синдромы, характеризующиеся наличием полипов толстой кишки и повышенной частотой развития рака толстой кишки. В основе этих синдромов лежат четко установленные генетические нарушения, значительно расширившие наше понимание патогенеза спорадического рака толстой кишки (табл. 17.10).

ТАБЛИЦА 17.10 Общие признаки спорадических и наследственных опухолей толстой кишки

Этиология	Молекулярный дефект	Таргетный ген	Тип наследования	Локализация	Гистология
Наследственный аденоматозный полипоз					
70%	Сигнальный путь APC/WNT	*APC*	Аутосомно-доминантный	Нет	Тубулярная аденома, ворсинчатая аденома; типичная аденокарцинома
< 10%	Система репарации ошибок репликации ДНК	*MUTYH*	Рецессивный	Нет	Плоская зубчатая аденома; муцинозная аденокарцинома
Наследственный неполипозный рак толстой кишки	Система репарации ошибок репликации ДНК	*MSH2, MLH1*	Аутосомно-доминантный	Проксимальный отдел толстой кишки	Плоская зубчатая аденома; муцинозная аденокарцинома
Спорадический рак толстой кишки					
80%	Сигнальный путь APC/WNT	*APC*	Нет	Дистальный отдел толстой кишки	Тубулярная аденома, ворсинчатая аденома; типичная аденокарцинома
10–15%	Система репарации ошибок репликации ДНК	*MSH2, MLH1*	Нет	Проксимальный отдел толстой кишки	Плоская зубчатая аденома; муцинозная аденокарцинома

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОЛИПОЗ

Наследственный аденоматозный полипоз (НАП) является аутосомно-доминантным заболеванием, при котором у лиц подросткового возраста развиваются множественные аденомы толстой кишки. Это заболевание вызвано мутацией гена *APC* (аденоматозного полипоза толстой кишки).

Диагностический критерий классического НАП — наличие в толстой кишке как минимум 100 полипов (их количество может достигать нескольких тысяч!) (рис. 17.48). Такие полипы морфологически идентичны спорадическим аденомам. Важно отметить, что при НАП преобладают плоские аденомы, а в участках внешне неизмененной слизистой оболочки часто определяются микроаденомы, состоящие только из одной или двух диспластических желез.

Без лечения НАП в 100% случаев развиваются аденокарциномы толстой кишки, причем часто в возрасте до 30 лет. Именно поэтому стандартом лечения лиц с мутациями *APC* является профилактическое удаление ободочной кишки [111]. Эта операция предотвращает развитие рака толстой кишки, но повышенный риск развития новообразований других локализаций остается. Например, в участках, прилегающих к ампуле фатерова сосочка, и в желудке могут развиться аденомы.

При НАП возможны различные *внекишечные проявления*, включая врожденную гипертрофию пигментного эпителия сетчатки, что может быть установлено уже при рождении ребенка и быть показанием к ран-

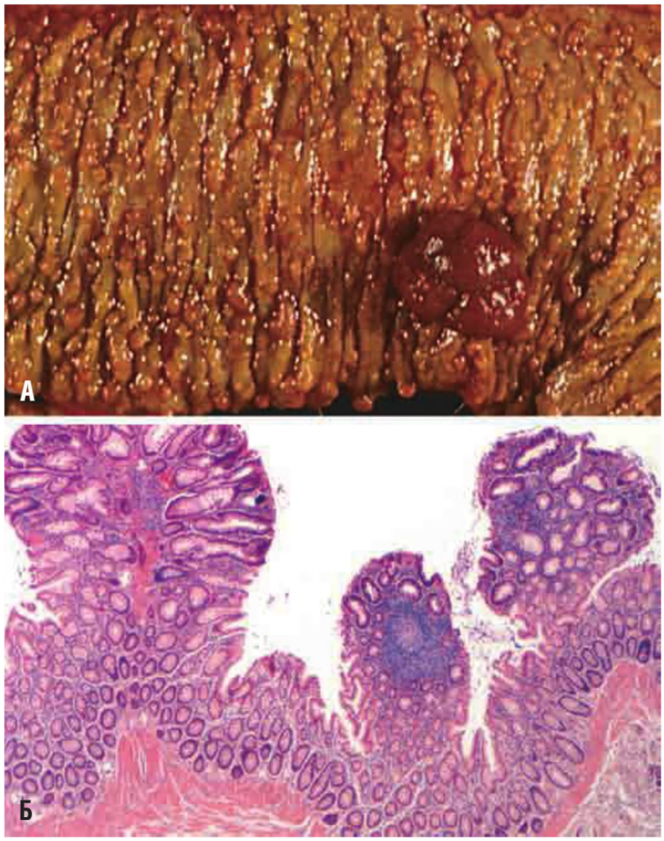


РИС. 17.48 Наследственный аденоматозный полипоз. **(А)** Сотни мелких полипов на всем протяжении ободочной кишки с доминантным полипом (*справа*). **(Б)** В одном поле зрения определяются три тубулярные аденомы.

нему скрининговому исследованию. Специфические мутации *APC* сопровождаются другими проявлениями НАП, в частности его вариантами — синдромом Гарднера и синдромом Турко.

Помимо кишечных полипов у членов семей с *синдромом Гарднера* наблюдаются остеомы нижней челюсти, черепа и длинных трубчатых костей, эпидермальные кисты, десмоидные опухоли, опухоли щитовидной железы и аномалии зубов, включая недостаточное их прорезывание или избыток. *Синдром Турко* — редкое заболевание, которое характеризуется наличием кишечных аденом и опухолей центральной нервной системы. Около 70% пациентов с синдромом Турко имеют мутации гена *APC*, у этих пациентов развиваются медуллобластомы. У оставшихся 30% есть мутации одного из генов, участвующих в репарации ДНК, у этих пациентов развиваются глиобластомы.

Некоторые пациенты с НАП без модификации *APC* имеют мутации гена *MUTYH* (эксцизионной репарации оснований) [112]. Определенные мутации *APC* и *MUTYH* связаны с развитием мягких форм НАП (наличие менее 100 аденом, замедленное их развитие и отсроченное развитие рака толстой кишки, часто в возрасте 50 лет и старше) [113].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕПОЛИПОЗНЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Наследственный неполипозный рак толстой кишки (HNPCC), также известный как *синдром Линча*, был описан при наблюдении семейных случаев злокачественных опухолей различной локализации, включая толстую кишку и прямую кишку, эндометрий, желудок, яичники, мочеточники, головной мозг, тонкую кишку, желчные пути и кожу. HNPCC обычно развивается у более молодых пациентов, в отличие от спорадических злокачественных опухолей, и часто локализуется в проксимальном отделе толстой кишки (*см.* табл. 17.10). Обнаружение мутаций *APC* при НАП пролило свет на патогенез большинства наблюдений спорадического рака толстой кишки, а определение генетических дефектов, лежащих в основе HNPCC, позволило лучше понять механизм развития спорадического рака толстой кишки. HNPCC вызван наследственными мутациями генов, кодирующих белки, ответственные за определение, вырезание и репарацию повреждений, возникающих при репликации ДНК (*см.* главу 7). Существуют по меньшей мере 5 репарационных генов, но в большинстве наблюдений HNPCC мишенями являются гены *MSH2* и *MLH1*. Пациенты с HNPCC наследуют мутантный аллель репарационного гена и один нормальный аллель. После утраты второго аллеля вследствие мутации или эпигенетического *сайленсинга* («выключение» гена, подавление его активности) дефект репарации приводит к накоплению мутаций, которых становится в 1000 раз больше, чем в норме, главным образом в областях, содержащих короткие нуклеотидные повторы ДНК (*микросателлиты*). Геном человека содержит 50–100 тыс. микросателлитов, длина которых увеличивается во время каждой репликации ДНК и которые представляют собой самые частые участки мутаций при HNPCC. Нарушения репарации приводят к микросателлитной нестабильности.

Аденокарцинома

Аденокарцинома толстой кишки — самая частая злокачественная опухоль ЖКТ, а также основная причина заболеваемости и летальности во всем мире. Напротив, в тонкой кишке, доля которой составляет 75% всей длины ЖКТ, крайне редко наблюдаются доброкачественные и злокачественные опухоли. В тонкой кишке практически с равной частотой развиваются аденокарциномы и нейроэндокринные опухоли, реже возникают лимфомы и саркомы.

Эпидемиология. Ежегодно в США регистрируют более 130 тыс. новых случаев аденокарциномы толстой кишки и 55 тыс. смертей, связанных с нею. Это составляет ≈ 15% всех летальных исходов, обусловленных злокачественной опухолью, и является второй по частоте причиной смерти после рака легкого. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет, лишь менее 20% случаев заболевания наблюдаются в возрасте до 50 лет. Мужчины страдают аденокарциномой толстой кишки немного чаще, чем женщины. Аденокарцинома толстой кишки больше всего распространена в США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Дании, Швеции и других развитых странах. Заболеваемость этой формой рака в 30 раз ниже в Индии, Южной Америке и Африке. Однако в Японии, где заболеваемость раньше была низкой, в настоящее время отмечается рост до промежуточного уровня (сходного с таковым в Великобритании), вероятно в результате изменения образа жизни и диеты.

Особенностями диеты, влияющими на заболеваемость раком толстой кишки, являются низкое потребление клетчатки и высокое потребление рафинированных углеводов и жиров. Однако причины взаимосвязи между диетой и риском недостаточно понятны. Предполагается, что снижение потребления клетчатки уменьшает скорость продвижения каловых масс и нарушает состав кишечной микрофлоры. Эти изменения могут приводить к накоплению потенциально токсичных побочных продуктов метаболизма бактерий, которые в течение длительного времени контактируют со слизистой оболочкой толстой кишки. Дефицит витаминов A, C и E, нейтрализующих свободные радикалы, может усиливать повреждение, вызванное продуктами перекисного окисления. Высокое потребление жиров увеличивает синтез холестерина и желчных кислот в печени, которые под действием кишечных бактерий могут трансформироваться в канцерогены.

Кроме последствий изменения рациона питания областью интереса исследователей является фармакологическая профилактика. Результаты некоторых эпидемиологических исследований позволяют предположить, что ацетилсалициловая кислота и другие НПВС обладают протективным эффектом в отношении рака толстой кишки. Это согласуется с данными других исследований, которые показали, что некоторые НПВС

вызывают регрессию полипов у тех пациентов с НАП, у которых прямая кишка не была удалена во время резекции ободочной кишки. Предполагается, что такой эффект — следствие подавления активности фермента COX-2, высокая экспрессия которой определяется в 90% карцином толстой кишки и в 40–90% аденом толстой кишки. COX-2 необходима для выработки простагландина E_2, который стимулирует пролиферацию эпителия, особенно после его повреждения [114]. Интересно, что экспрессия COX-2 регулируется TLR4, который распознает липополисахариды и также избыточно экспрессируется в аденомах и карциномах [115].

Патогенез. Исследования патогенеза рака толстой кишки обеспечили фундаментальное понимание общих механизмов эволюции злокачественной опухоли (*см.* главу 7). Далее рассмотрим концепции, специфичные для патогенеза рака толстой кишки.

Молекулярные события, приводящие к развитию аденокарциномы толстой кишки, являются гетерогенными и включают генетические и эпигенетические нарушения. Описано 2 различных генетических пути канцерогенеза в толстой кишке. Первый — это *путь APC/β-катенина*, который связан с геном *WNT* и классической последовательностью аденома–карцинома. Второй — *путь микросателлитной нестабильности*, который связан с дефектом системы репарации ДНК (*см.* табл. 17.10). Оба пути приводят к постепенному накоплению многочисленных мутаций, но вовлеченные гены и механизмы, посредством которых накапливаются мутации, различны. Эпигенетические нарушения, самым частым из которых является сайленсинг, индуцированный метилированием, могут усиливать прогрессирование процесса по обоим путям.

Классическая последовательность аденома–карцинома, которая наблюдается почти в 80% спорадических опухолей толстой кишки, обычно обусловлена мутациями *APC* на ранних стадиях опухолевого процесса (рис. 17.49). Для развития аденомы обе копии гена *APC* должны быть функционально неактивными как вследствие мутации, так и из-за эпигенетических воздействий. *APC* служит ключевым отрицательным регулятором β-катенина, являющегося компонентом сигнального пути WNT (*см.* главу 7). В норме белок APC связывается β-катенином и вызывает его разрушение. При утрате функции APC β-катенин накапливается и переносится в ядро, где активирует транскрипцию генов *MYC* и *циклина D1*, которые активируют пролиферацию. Последующие дополнительные мутации, включая активирующие мутации гена *KRAS*, приводят к активации роста и препятствуют апоптозу клеток. Мутация *KRAS* является последним событием в цепи канцерогенеза. Это подтверждается тем, что эти мутации присутствуют только в 10% аденом диаметром менее 1 см, но обнаруживаются в 50% аденом диаметром более 1 см и в 50% инвазивных аденокарцином. Прогрессирование опухоли также сопровождается мутациями других генов-супрессоров опухолей — *SMAD2* и *SMAD4*, которые являются эффекторами сигнального пути TGF-β. Поскольку сигнал TGF-β в норме подавляет клеточный цикл, утрата этого гена может приводить к неконтролируемому клеточному росту. Мутации гена-супрессора опухолей *p53* определяются в 70–80% случаев рака толстой кишки, но редко наблюдаются при аденомах, позволяя предположить, что мутации *p53* возникают на поздних этапах прогрессирования опухоли. Причиной утраты функций *p53* и других генов-супрессоров опухолей часто являются

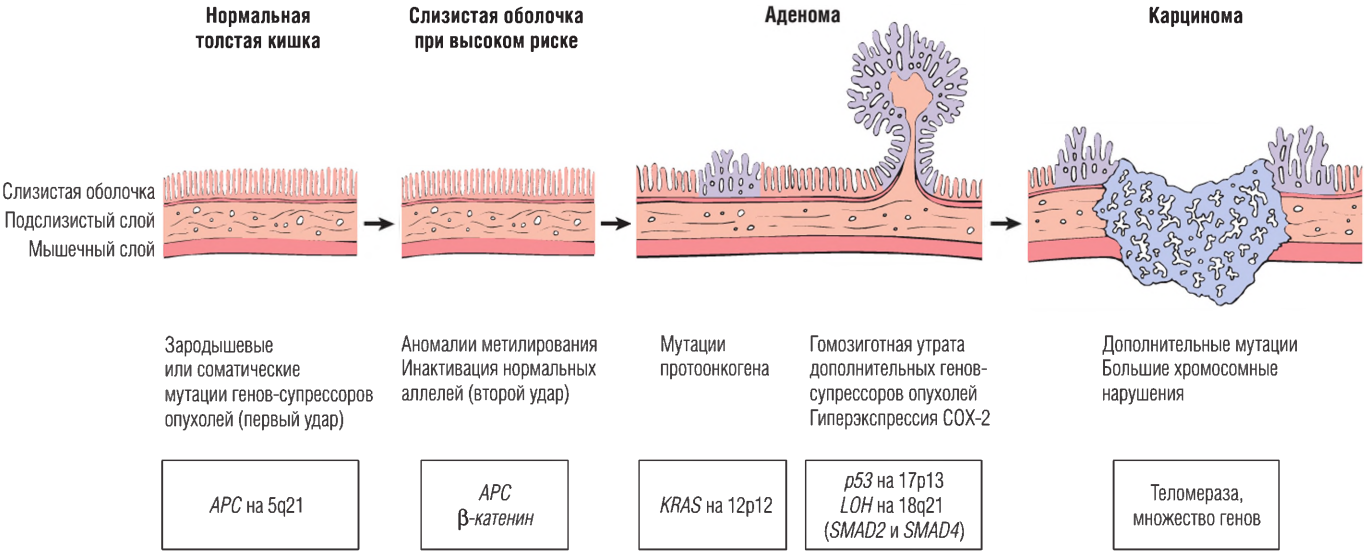


РИС. 17.49 Морфологические и молекулярные изменения при классической последовательности аденома–карцинома. Предполагается, что на начальных этапах происходит утрата одного аллеля гена-супрессора опухолей *APC*. Человек может иметь один мутантный аллель уже при рождении, что делает его предрасположенным к развитию рака толстой кишки, или же инактивация гена *APC* происходит позднее. Согласно гипотезе «два удара» (*см.* главу 7), это является первым ударом. Затем происходит утрата второго аллеля *APC* (второй удар). Другие мутации, включая мутации *KRAS* и делеции в 18q21, вовлекающие *SMAD2* и *SMAD4*, а также инактивация гена-супрессора опухолей *p53* приводят к развитию карциномы с дополнительными мутациями. Наиболее критичным является именно накопление мутаций, а не их появление в определенном порядке (хотя мутации развиваются последовательно). COX — циклооксигеназа.

делеции, указывающие на то, что хромосомная нестабильность — типичный признак пути APC/β-катенина. Активность генов-супрессоров опухолей может подавляться также метилированием островка CpG, который представляет 5′-нетранслируемый участок некоторых генов, включающий промотор и зону начала транскрипции. На более поздних стадиях опухолевого процесса повышается экспрессия теломеразы.

У пациентов с нарушением работы системы репарации ошибок репликации ДНК вследствие утраты генов, исправляющих эти ошибки, в микросателлитных последовательностях накапливаются мутации. Такое состояние называют *микросателлитной нестабильностью* (*мутаторным фенотипом*). Эти мутации, как правило, являются «молчащими», т.к. микросателлиты обычно расположены в некодирующих участках ДНК.

Однако некоторые микросателлитные последовательности располагаются в кодирующем участке или промоторной зоне генов, участвующих в регуляции клеточного роста, например генов рецептора TGF-β II типа и проапоптотического белка BAX (рис. 17.50). Поскольку TGF-β подавляет пролиферацию эпителиальных клеток толстой кишки, мутантные рецепторы TGF-β II типа могут способствовать бесконтрольному клеточному росту, а утрата *BAX* может повышать выживаемость генетически аномальных клеточных клонов. Мутации онкогена *BRAF* и сайленсинг различных групп генов вследствие гиперметилирования островка CpG также часто определяются в клетках злокачественной опухоли, развивающейся в результате нарушений работы системы репарации ошибок репликации ДНК. Напротив, мутации *KRAS* и *p53* нетипичны для таких опухолей. Таким образом, комбинация микросателлитной нестабильности, мутации *BRAF* и метилирования специфических мишеней, таких как *MLH1*, являются отличительными признаками этого пути канцерогенеза [116].

Существует группа злокачественных опухолей толстой кишки с повышенным метилированием островка CpG при отсутствии микросателлитной нестабильности. Многие из таких опухолей имеют мутации *KRAS*, но мутации *p53* и *BRAF* присутствуют редко. Напротив, мутации *p53* часто обнаруживаются в злокачественных опухолях толстой кишки, которые не сопровождаются метилированием островка CpG [116, 117].

Морфологически невозможно определить молекулярные изменения, которые приводят к канцерогенезу, однако есть определенные связи между морфологией опухоли, нарушением работы системы репарации ошибок репликации ДНК и микросателлитной нестабильностью. Такие нарушения часто выявляют в плоских зубчатых аденомах. В инвазивных карциномах с микросателлитной нестабильностью нередко обнаруживают обширные участки муцинозной дифференцировки и лимфоцитарную инфильтрацию вокруг ткани опухоли. Такие опухоли, так же как и опухоли с метилированием островка CpG, часто локализуются в проксимальном отделе ободочной кишки. Опухоли с микросателлитной нестабильностью можно определить по отсутствию иммуногистохимической реакции с антителами к белкам системы репарации повреждений ДНК или с помощью молекулярно-генетического анализа микросателлитных последовательностей.

Важно идентифицировать опухоли, относящиеся к HNPCC, поскольку наличие генетических нарушений повышает риск вторичной малигнизации толстой кишки и других органов, а в некоторых случаях определяет прогноз и лечение.

Морфология. Аденокарциномы практически с одинаковой частотой поражают все отделы толстой кишки. Опухоли проксимальных отделов толстой кишки обычно растут в виде полиповидных экзофитных масс, распространяющихся вдоль одной стенки слепой кишки или восходящей ободочной кишки. Такие опухоли редко приводят к кишечной непроходимости. Напротив, опухоли дистальных отделов толстой кишки обычно имеют вид кольцевидных образований и приводят к сужению просвета кишки (рис. 17.51), а иногда — к

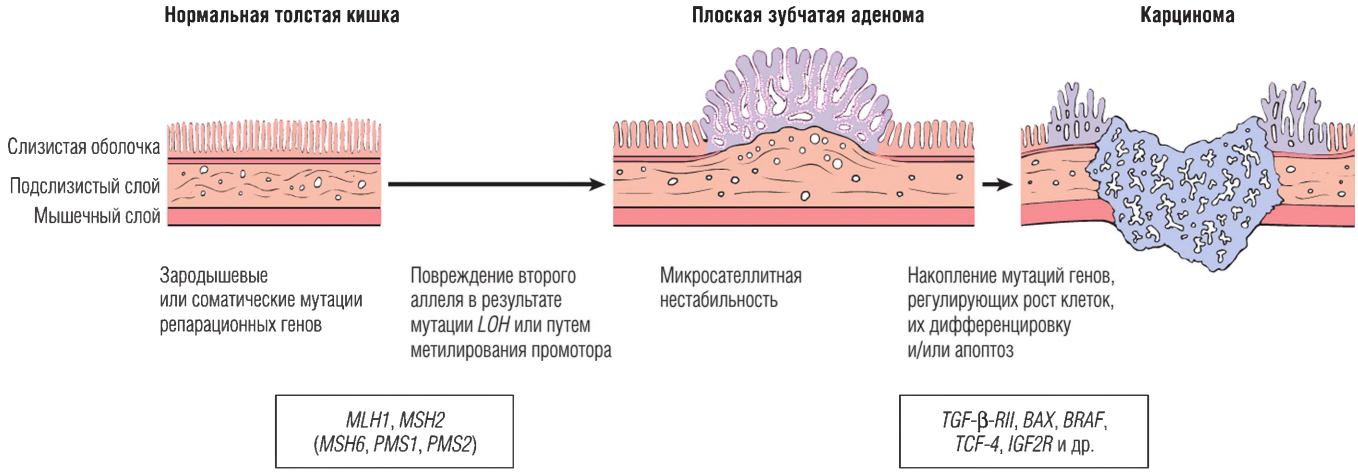


РИС. 17.50 Морфологические и молекулярные изменения при канцерогенезе толстой кишки, связанном с нарушением работы системы репарации ошибок репликации ДНК. Дефекты репарационных генов приводят к микросателлитной нестабильности и способствуют накоплению мутаций в многочисленных генах. Если эти мутации затрагивают гены, регулирующие рост клеток, их дифференцировку и/или апоптоз, может развиться злокачественная опухоль.

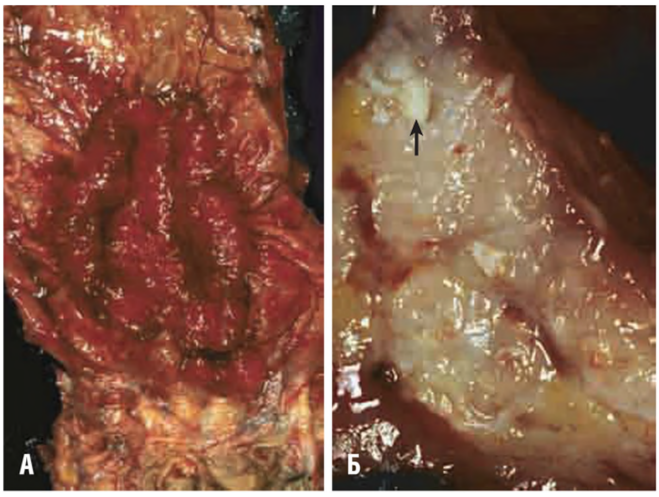


РИС. 17.51 Карцинома толстой кишки. **(А)** Кольцевидная злокачественная опухоль прямой кишки с изъязвлением. Внизу снимка видна слизистая оболочка анального канала. **(Б)** Злокачественная опухоль сигмовидной кишки, прорастающая сквозь мышечный слой стенки и врастающая в субсерозную жировую клетчатку (*слева*). В стенке толстой кишки определяются участки мелового некроза (*стрелка*).

кишечной непроходимости. В обоих случаях опухоли со временем прорастают в стенку толстой кишки и при пальпации определяются в виде плотных масс. Общие гистологические характеристики аденокарцином дистального и проксимального отделов толстой кишки сходны. Большинство опухолей состоят из высоких цилиндрических клеток, напоминающих диспластичный эпителий, обнаруживаемый в аденомах (рис. 17.52А). Инвазивный компонент этих опухолей вызывает выраженную десмопластическую реакцию стромы, которая и обеспечивает характерную плотную консистенцию. Некоторые низкодифференцированные опухоли формируют всего несколько желез (*см.* рис. 17.52Б), другие могут продуцировать слизь, которая накапливается в стенке кишки. Такие аденокарциномы имеют плохой прогноз. Опухоли также могут состоять из перстневидных клеток, сходных с таковыми в аналогичных опухолях желудка (*см.* рис. 17.52В). В других опухолях могут определяться признаки нейроэндокринной дифференцировки.

Клинические признаки. Доступность эндоскопического скрининга в сочетании с накопленными знаниями о том, что аденокарциномы развиваются из аденом, дает уникальную возможность для предотвращения рака толстой кишки. Однако эта опухоль развивается бессимптомно, поэтому может быть не распознана в течение длительного времени. Обычно раньше других манифестируют аденокарциномы слепой кишки и других отделов восходящей ободочной кишки, проявляясь повышенной утомляемостью и общей слабостью вследствие железодефицитной анемии. Согласно клиническому правилу, причиной железодефицитной анемии у пожилых мужчин или женщин в постменопаузе является рак ЖКТ, если не доказано обратное. Аденокарциномы в дистальном отделе толстой кишки могут вызвать скрытое кровотечение, кишечный дискомфорт или спазмы в области левого нижнего квадранта живота.

Низкодифференцированные опухоли и опухоли с муцинозной дифференцировкой имеют неблагоприятный прогноз, определяемый двумя наиболее значимыми факторами — *глубиной инвазии опухоли* и *наличием метастазов в лимфоузлах*. Инвазия в мышечную оболочку и метастазы в лимфатических узлах значительно снижают выживаемость (рис. 17.53А) [118]. Эти прогностические факторы были впервые описаны Дюксом и Киркланом и легли в основу классификации, названной *системой TNM*: T (Tumor) — первичная опухоль, N (Node) — вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M (Metastasis) — метастазирование во внутренние органы (табл. 17.11).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) была разработана *система стадирования злокачественных опухолей* (табл. 17.12). Необходимо помнить, что независимо от стадии некоторые пациенты с небольшим количеством метастазов хорошо себя чувствуют в течение нескольких лет после удаления пораженных регионарных лимфатических узлов. Это еще раз под-

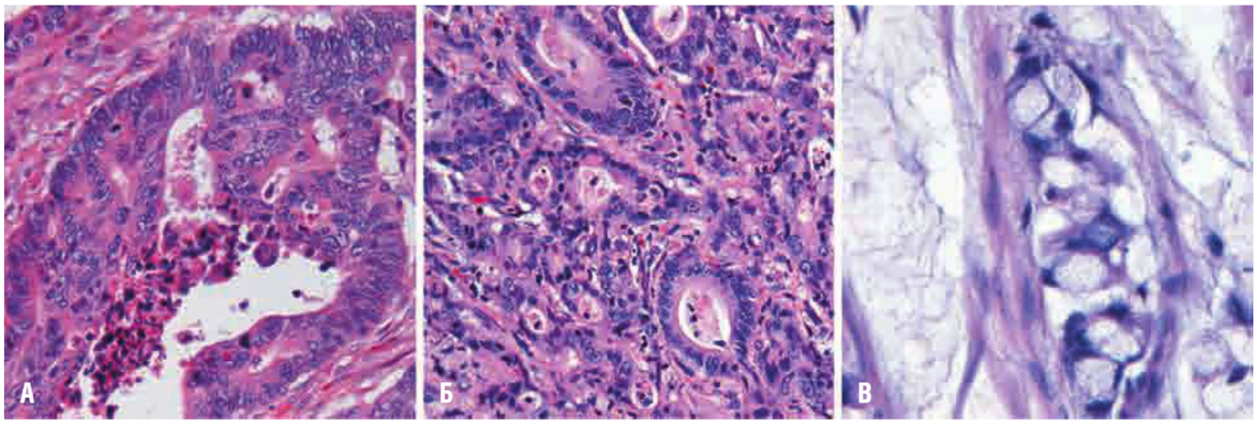


РИС. 17.52 Гистологические признаки карциномы толстой кишки. **(А)** Высокодифференцированная аденокарцинома. Определяются вытянутые гиперхромные ядра. В просвете железы присутствует характерный некротический тканевый детрит. **(Б)** Низкодифференцированная аденокарцинома формирует несколько желез, но большая часть опухоли состоит из инфильтрирующих гнездных скоплений опухолевых клеток. **(В)** Муцинозная аденокарцинома из перстневидных клеток и «озер» внеклеточной слизи.

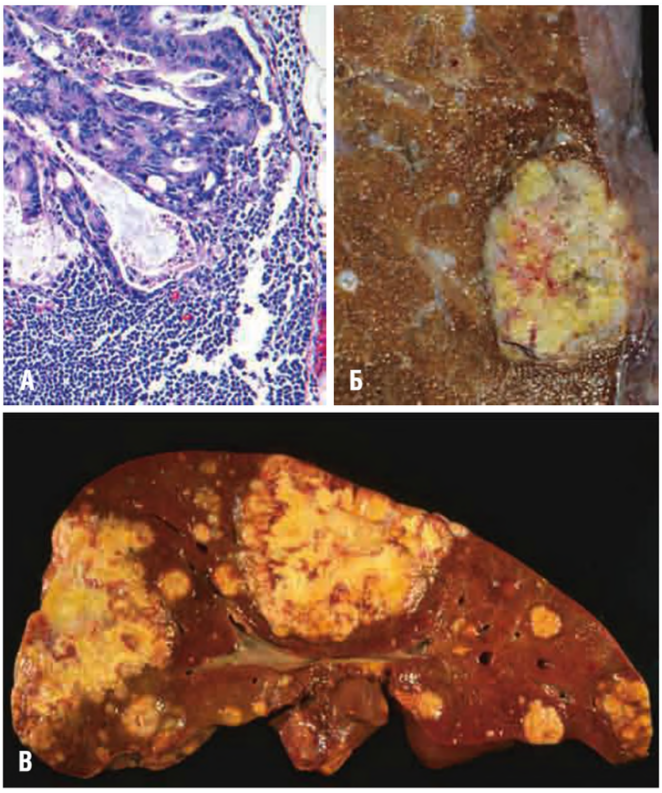


РИС. 17.53 Метастазы карциномы толстой кишки. **(А)** Метастаз в лимфатическом узле. В подкапсульном синусе определяются псевдожелезистые структуры. **(Б)** Одиночный субплевральный метастаз в легком. **(В)** Печень с двумя крупными и множеством мелких метастазов, в которых отмечаются зоны центрального некроза.

ТАБЛИЦА 17.11 Международная классификация карциномы толстой кишки на основе системы TNM

T	**Первичная опухоль**
Tis	Дисплазия *in situ* (внутрислизистая карцинома)
T1	Опухоль прорастает в подслизистый слой
T2	Опухоль прорастает в мышечный слой слизистой оболочки, но не выходит за его пределы
T3	Опухоль прорастает за пределы мышечного слоя слизистой оболочки
T3a	< 0,1 см
T3b	от 0,1 до 0,5 см
T3c	от 0,5 до 1,5 см
T3d	> 1,5 см
T4	Опухоль прорастает в прилегающие органы или висцеральную брюшину
T4a	Инвазия в другие органы или структуры
T4b	Инвазия в висцеральную брюшину
N	**Регионарные лимфатические узлы**
NX	Лимфатические узлы не могут быть определены
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах
N2	Метастазы в 4 и более регионарных лимфоузлах
M	**Отдаленные метастазы**
MX	Отдаленные метастазы не могут быть определены
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы в органах брюшной полости

ТАБЛИЦА 17.12 Стадирование карциномы толстой кишки по системе AJCC

Стадия I	T1, T2	N0	M0	93*
Стадия II				
IIA	T3	N0	M0	85*
IIB	T4	N0	M0	72*
Стадия III				
IIIA	T1, T2	N1	M0	83*
IIIB	T3, T4	N1	M0	64*
IIIC	Любая T	N2	M0	44*
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1	8*

* 5-летняя выживаемость (%).
AJCC — American Joint Committee on Cancer.

черкивает клиническую и молекулярную гетерогенность карциномы толстой кишки. Метастазы могут быть в регионарных лимфоузлах, легких (*см.* рис. 17.53Б) и костях, но самым частым местом локализации метастазов является печень из-за оттока крови от толстой кишки в систему воротной вены (*см.* рис. 17.53В). Поскольку кровь от прямой кишки не оттекает в систему воротной вены, метастазирование рака анальной области в печень наблюдается редко.

Опухоли анального канала

Анальный канал подразделяют на три части. Верхняя треть его выстлана цилиндрическим ректальным эпителием, средняя треть покрыта переходным эпителием, а нижняя — многослойным плоским эпителием. Карцинома анального канала может иметь типичную железистую или плоскоклеточную (рис. 17.54А) дифференцировку, напоминая структуру нормального эпителия верхней или нижней трети прямой кишки соответственно. Есть еще один тип дифференцировки, называемый *базалоидным*, который определяется в опухолях из незрелых клеток, производных базального слоя переходного эпителия (*см.* рис. 17.54Б). В тех случаях, когда вся опухоль имеет базалоидный тип строения, часто применяют устаревший термин «клоакогенная карцинома». Иногда базалоидная дифференцировка может сочетаться с плоскоклеточной или муцинозной. Чистый плоскоклеточный рак анального канала часто связан с HPV-инфекцией, которая является причиной предшествующего карциноме поражения — *остроконечной кондиломы* (*см.* рис. 17.54В).

Геморрой

Геморрой (варикозно расширенные вены анального канала) наблюдается у ≈ 5% населения Земли и развивается вторично при постоянно повышенном давлении в венозном сплетении прямой кишки. Самыми частыми предрасполагающими факторами являются напряжение во время дефекации при запорах и венозный застой во время беременности.

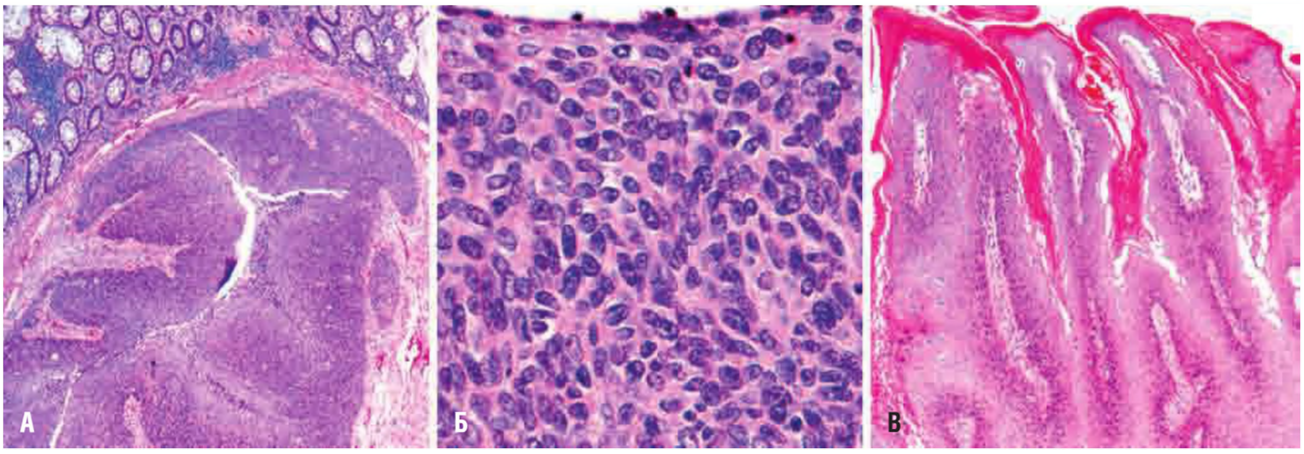


РИС. 17.54 Опухоли анального канала. **(А)** Плоскоклеточная опухоль переходной зоны анального канала формирует гнездные клеточные скопления с зонами центрального некроза. Прилегающая слизистая оболочка прямой кишки не изменена. **(Б)** Базалоидная опухоль переходной зоны анального канала состоит из гиперхромных клеток, напоминающих клетки базального слоя эпителия слизистой оболочки. **(В)** Остроконечная кондилома веррукозной структуры.

Патогенез. Патогенез геморроя сходен с патогенезом варикозного расширения вен пищевода. Варикозно расширенные вены анального канала наблюдаются чаще, но менее опасны. Варикозное расширение анальных и перианальных венозных сплетений приводит к образованию коллатералей, которые соединяют систему воротной вены и систему полых вен, снижая, таким образом, венозную гипертензию.

Морфология. Расширенные сосуды нижнего геморроидального сплетения располагаются ниже ректально-анальной линии, их называют *наружным геморроем*. Расширенные сосуды верхнего геморроидального сплетения находятся в дистальном отделе прямой кишки, их называют *внутренним геморроем*. Гистологически геморрой представляет собой тонкостенные расширенные подслизистые сосуды и сосудистые полости, которые выпячиваются под слизистую оболочку прямой кишки или анального канала. В таком незащищенном положении они могут травмироваться и воспаляться и склонны к тромбозам и реканализации со временем. Также могут возникать язвенные дефекты.

Клинические признаки. Геморрой часто проявляется болью и ректальным кровотечением (наличие алой крови в каловых массах). За исключением беременных женщин, геморрой редко наблюдается у лиц в возрасте до 30 лет. Геморрой также может развиться в результате портальной гипертензии, при которой последствия более серьезные. Кровотечение из геморроидальных узлов обычно можно остановить с помощью склеротерапии, легирования или инфракрасной коагуляции. Обширный или тяжелый внутренний и наружный геморрой удаляют путем *геморроидэктомии*.

Острый аппендицит

Червеобразный отросток (*аппендикс*) является нормальным истинным дивертикулом слепой кишки, который склонен к острому и хроническому воспалению. Острый аппендицит чаще возникает у подростков и молодых взрослых. Риск развития аппендицита в течение жизни составляет 7%, мужчины страдают несколько чаще женщин. Несмотря на широкую распространенность острого аппендицита, дооперационная диагностика его затруднительна. Острый аппендицит следует отличать от брыжеечного лимфаденита (часто возникающего вторично при нераспознанном иерсиниозе или вирусном энтероколите), острого сальпингита, эктопической беременности, боли, вызванной небольшим внутрибрюшным кровотечением во время овуляции и дивертикулитом.

Патогенез. Считается, что острый аппендицит начинается с увеличения внутрипросветного давления в червеобразном отростке, что нарушает венозный отток. В 50–80% случаев острый аппендицит сочетается с явной обструкцией просвета червеобразного отростка, обычно вызванной *копролитом* (небольшим каловым камнем) или, реже, желчным камнем, опухолью либо массами гельминтов. Ишемическое повреждение и застой содержимого червеобразного отростка, способствующий размножению бактерий, запускают воспалительный процесс, включающий отек тканей и нейтрофильную инфильтрацию стенки червеобразного отростка и периаппендикулярных мягких тканей.

Морфология. На ранних стадиях острого аппендицита отмечаются полнокровие субсерозных сосудов и умеренная периваскулярная нейтрофильная инфильтрация всех слоев стенки червеобразного отростка. Воспалительная реакция способствует тому, что блестящая серозная оболочка червеобразного отростка становится тусклой, зернистой и красноватой. Для постановки диагноза «острый аппендицит» необходимо выявить нейтрофильную инфильтрацию мышечного слоя стенки червеобразного отростка. В слизистой оболочке часто присутствуют нейтрофилы и очаговые поверхностные изъязвления, но это не является специфическим признаком острого аппендицита. В тяжелых случаях выраженная нейтрофильная инфильтрация приводит к появлению на поверхности серозной обо-

лочки гнойно-фибринозного налета. По мере прогрессирования процесса в стенке червеобразного отростка могут формироваться очаговые абсцессы (*острый флегмонозный аппендицит*). Дальнейшее прогрессирование воспаления приводит к обширным кровоизлияниям и язвенным дефектам, а также к гангренозному некрозу, который распространяется до серозной оболочки (*острый гангренозный аппендицит*). Острый гангренозный аппендицит часто осложняется разрывом червеобразного отростка и гнойным перитонитом.

Клинические признаки. Обычно острый аппендицит проявляется на ранних стадиях болью в околопупочной области, которая в конечном итоге перемещается в правый нижний квадрант живота и сопровождается тошнотой, рвотой, субфебрильной температурой и небольшим лейкоцитозом в периферической крови.

Классический физикальный симптом, называемый *признаком Мак-Бурнея*, — болезненность в участке, расположенном на расстоянии двух третей от пупка до верхней ости правой подвздошной кости (так называемая *точка Мак-Бурнея*).

Часто перечисленные признаки и симптомы отсутствуют, что создает трудности для клинической диагностики. В некоторых случаях при ретроцекальном расположении червеобразного отростка может появляться боль в области правого бокового канала живота или в малом тазу, а при незавершенном в эмбриогенезе повороте толстой кишки аппендицит может проявляться болью в левом верхнем квадранте живота.

В других наблюдениях периферический лейкоцитоз незначителен или, напротив, слишком высокий, что характерно для других заболеваний. Диагностика острого аппендицита у маленьких детей и пожилых людей особенно сложна, поскольку в этих популяциях преобладают другие причины развития клинической картины острого живота, а проявления обычно нетипичны. Задержка хирургического вмешательства (резекции пораженного червеобразного отростка) приводит к осложнениям и высокой летальности, обусловленной перфорацией червеобразного отростка.

Другими осложнениями аппендицита могут быть пиелофлебит, тромбоз воротной вены, печеночный абсцесс и бактериемия.

Опухоли червеобразного отростка

Самая частая опухоль червеобразного отростка — *карциноидная опухоль*. Обычно ее обнаруживают случайно во время хирургического вмешательства по поводу аппендицита или при патологоанатомическом исследовании резецированного червеобразного отростка. Карциноидная опухоль обычно локализуется в области верхушки аппендикса и имеет вид солидного луковицевидного образования, достигающего 2–3 см в диаметре. Несмотря на то что опухоль может распространяться интрамурально и трансмурально, метастазы в лимфатических узлах часто отсутствуют, а отдаленные метастазы опухоли исключительно редки.

Также в червеобразном отростке могут формироваться типичные аденомы и аденокарциномы, не образующие слизь. Они могут закрывать просвет червеобразного отростка, вызывая симптомы, схожие с таковыми при остром аппендиците.

Мукоцеле червеобразного отростка (расширение и скопление в нем слизи) обычно является результатом его обструкции, но иногда — следствием муцинозной цистаденомы или муцинозной цистаденокарциномы. В последнем случае распространение опухоли через стенку червеобразного отростка может привести к внутрибрюшному распространению опухоли. У женщин при таком распространении опухоли новообразования на брюшине могут быть ошибочно приняты за диссеминацию муцинозной опухоли яичника (*см.* главу 22).

В большинстве запущенных случаев в брюшной полости обнаруживают вязкую плотную слизь. Такое диссеминированное внутрибрюшное поражение после неоднократного удаления опухолевых масс может персистировать годами, но летальный исход неизбежен.

БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ

Брюшная полость вмещает внутренние органы и выстлана *брюшиной*, которая покрывает эти внутренние органы и париетальную поверхность брюшной стенки. Брюшина состоит из одного слоя мезотелиальных клеток, расположенных на тонкой соединительнотканной основе.

В брюшной полости и забрюшинном пространстве наблюдаются воспалительные, инфекционные и опухолевые поражения. Опухоли развиваются реже, чем воспалительные и инфекционные процессы, но часто имеют неблагоприятный исход.

Воспаление брюшины

Воспаление брюшины (*перитонит*) может быть результатом:

- *подтекания желчи или ферментов поджелудочной железы*, что приводит к развитию асептического перитонита;
- *перфорации или разрыва желчевыводящих протоков*, что приводит к перитониту, обычно осложненному вторичной бактериальной инфекцией;

- *острого геморрагического панкреатита* (*см.* главу 19), который сопровождается попаданием в брюшную полость ферментов поджелудочной железы и жировыми некрозами. В перитонеальной жидкости могут быть частички жира. Повреждение кишечной стенки способствует распространению бактерий в брюшной полости, что приводит к появлению гнойного экссудата через 24–48 час;
- *присутствия инородного тела*, в т.ч. материала, который остается после хирургических вмешательств (например, тальк и шовный материал), что индуцирует развитие гранулем инородных тел и фиброзных рубцов;
- *эндометриоза* с кровотечением в брюшную полость, где кровь действует как раздражитель;
- *разрыва дермоидных кист*, высвобождающих массы кератина, которые вызывают выраженную гранулематозную реакцию;
- *перфорации* органов брюшной полости (*см.* ранее).

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ

Бактериальный перитонит развивается в тех случаях, когда бактерии из органов ЖКТ проникают в брюшную полость (обычно в результате перфорации). Чаще всего он является осложнением острого аппендицита, язвенной болезни, холецистита, дивертикулита и ишемии кишечника. Другими потенциальными причинами бактериального перитонита могут быть острый сальпингит, травма живота и перитонеальный диализ. Бактериальный перитонит может вызвать любая бактерия, обычно *E. coli*, стрептококки, *S. aureus*, энтерококки и *C. perfringens*.

Спонтанный бактериальный перитонит развивается в отсутствие явных источников инфицирования. Это редкое заболевание обычно наблюдается у пациентов с циррозом печени и асцитом (10% больных циррозом и асцитом имеют спонтанный бактериальный перитонит). Спонтанный бактериальный перитонит может наблюдаться и у детей, особенно с нефротическим синдромом. Как при спонтанном бактериальном перитоните бактерии проникают в брюшную полость, неизвестно, однако часто при нем определяются *E. coli* и пневмококки, что указывает возможные их источники — органы ЖКТ (*E. coli*) и легкие (пневмококки).

Морфология. Блестящая поверхность брюшины становится тусклой и мутной, а через 2–4 час от начала заболевания в брюшной полости начинает накапливаться серозная или мутная жидкость. По мере прогрессирования инфекции накапливаемый экссудат становится сливкообразным и гнойным, иногда очень густым. Объем экссудата очень вариабелен: может быть ограничен небольшими участками сальника и висцерального листка брюшины, а может заполнять всю брюшную полость. Экссудат скапливается вокруг печени, формируя подпеченочные и поддиафрагмальные абсцессы.

Воспалительный инфильтрат представлен главным образом нейтрофилами и гнойно-фибринозным детритом на висцеральном и париетальном листках брюшины; воспаление обычно поверхностное. Единственным исключением является туберкулезный перитонит, при котором на поверхности брюшины появляются мелкие белые гранулемы.

Бактериальный перитонит может стать фатальным, однако иногда воспалительный процесс разрешается спонтанно или в результате лечения. Исходом заболевания может быть полное выздоровление, организация экссудата с образованием фиброзных спаек или отграничение воспаления с образованием абсцесса, который может персистировать, оставаясь источником инфекции, или разрешается.

СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ РЕТРОПЕРИТОНИТ

Склерозирующий ретроперитонит, также известный как *идиопатический ретроперитонеальный фиброз* или *болезнь Ормонда*, характеризуется плотным фиброзом, который может вовлекать брыжейку. Причина склерозирующего ретроперитонита неизвестна, предполагают, что он возникает вследствие воспалительного процесса. Данное заболевание часто приводит к сдавлению мочеточников (*см.* главу 21).

КИСТЫ

В брюшной полости могут развиваться кисты, часто связанные с брюшиной. Кисты могут быть очень крупными и иногда представляют собой пальпируемые образования в брюшной полости. Кисты могут развиться из слепозаканчивающегося лимфатического канала, дивертикулов передней или задней кишки, которые отшнуровались во время эмбриогенеза, урогенитального зачатка или его дериватов (например, органов мочевыводящей системы, а также мужских и женских половых путей), а также могут быть инфекционными (при этом лишенными стенки) или возникать вследствие панкреатита (*псевдокисты*).

Опухоли брюшины

Большинство опухолей брюшины являются злокачественными. Их подразделяют на первичные и вторичные.

Первичные опухоли брюшины, которые развиваются из перитонеальной выстилки, являются *мезотелиомами*, сходными с аналогичными опухолями плевры и перикарда. Мезотелиомы брюшины почти всегда ассоциируются с длительным воздействием асбеста. Предполагается, что проглоченные человеком асбестовые волокна каким-то образом проникают сквозь кишечную стенку и достигают брюшины. Как и при мезотелиоме плевры, гистологическая диагностика затруднена. Дифференциальную диагностику проводят с метастатической аденокарциномой, для этого почти всегда нужно провести иммуногистохимическое исследование (*см.* главу 15, рис. 15.52).

Редко в брюшине и забрюшинном пространстве развиваются первичные опухоли мягких тканей (доброкачественные и злокачественные). Самой частой из них является *десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль*. Эта агрессивная опухоль наблюдается у детей и молодых взрослых. Опухоль характеризу-

ется наличием реципрокной транслокации t(11;22)(p13;q12), что приводит к слиянию генов, связанных с саркомой Юинга (*EWS*) и опухолью Вильмса (*WT1*). Морфологически опухоль напоминает саркому Юинга и аналогичные опухоли.

Вторичные опухоли брюшины наблюдаются чаще первичных. В запущенной стадии любой злокачественной опухоли может произойти прямое распространение опухолевых клеток по поверхности брюшины (метастатическое обсеменение), называемое *карциноматозом брюшины*. Нередко к появлению диффузных серозных метастазов приводят аденокарциномы яичника и поджелудочной железы. Муцинозные карциномы червеобразного отростка вызывают образование *псевдомиксомы брюшины*.

Таким образом, на брюшину могут распространяться любые злокачественные опухоли органов брюшной полости и многие опухоли другой локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bueno RC et al.: Intraoperative localization of ectopic gastric mucosa in the nonduplicated intestinal lumen with technetium 99m pertechnetate scanning. J Pediatr Surg 36:1720, 2001.
2. Emison ES et al.: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. Nature 434:857, 2005.
3. Gabriel SB et al.: Segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease. Nat Genet 31:89, 2002.
4. Dogan I, Mittal RK: Esophageal motor disorders: recent advances. Curr Opin Gastroenterol 22:417, 2006.
5. Dantas RO, Aprile LR: Esophageal contractions in Chagas' disease and in idiopathic achalasia. J Clin Gastroenterol 39:863, 2005.
6. Shaheen NJ et al.: The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. Am J Gastroenterol 101:2128, 2006.
7. Furuta GT et al.: Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 133:1342, 2007.
8. Izzo JG et al.: Molecular mechanisms in Barrett's metaplasia and its progression. Semin Oncol 34:S2, 2007.
9. Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. N Engl J Med 349:2241, 2003.
10. Devesa SS et al.: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 83:2049, 1998.
11. Polednak AP: Secular trend in U.S. black-white disparities in selected alcohol-related cancer incidence rates. Alcohol Alcohol 42:125, 2007.
12. Turner JR et al.: Low prevalence of human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinomas from North America: analysis by a highly sensitive and specific polymerase chain reaction–based approach. Hum Pathol 28:174, 1997.
13. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984.
14. Wilson KT, Crabtree JE: Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. Gastroenterology 133:288, 2007.
15. Toh BH et al.: Pernicious anemia. N Engl J Med 337:1441, 1997.
16. Suit PF et al.: Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of "the watermelon stomach". Am J Surg Pathol 11:750, 1987.
17. Haot J et al.: Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. Gut 29:1258, 1988.
18. Shapiro JL et al.: A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis? Am J Surg Pathol 20:462, 1996.
19. Sandler RS et al.: The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology 122:1500, 2002.
20. Louw JA: Peptic ulcer disease. Curr Opin Gastroenterol 22:607, 2006.
21. Coffey RJ et al.: Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach. J Clin Invest 117:70, 2007.
22. Burdick JS et al.: Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. N Engl J Med 343:1697, 2000.
23. Tomassetti P et al.: Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med 343:551, 2000.
24. Ming SC, Goldman H: Gastric polyps: a histogenetic classification and its relation to carcinoma. Cancer 18:721, 1965.
25. Goldstein NS, Lewin KJ: Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol 28:127, 1997.
26. Wingo PA et al.: Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. Cancer 97:3133, 2003.
27. El-Serag HB et al.: Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 50:368, 2002.
28. Hundahl SA et al.: The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. Cancer 88:921, 2000.
29. Hansen S et al.: Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. Gut 56:918, 2007.
30. Rohatgi PR et al.: Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. Cancer 107:1475, 2006.
31. Lau M et al.: Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. Am J Gastroenterol 101:2485, 2006.
32. Gurbuxani S, Anastasi J: What to do when you suspect gastrointestinal lymphoma: a pathologist's perspective. Clin Gastroenterol Hepatol 5:417, 2007.
33. Sagaert X et al.: The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? Leukemia 21:389, 2007.
34. Suarez F et al.: Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. Blood 107:3034, 2006.
35. Hsi ED et al.: Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. Am J Surg Pathol 22:17, 1998.
36. Ye H et al.: High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*–negative gastric MALT lymphoma. Blood 101:2547, 2003.
37. Ye H et al.: Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H. pylori* eradication. Gut 55:137, 2006.
38. Ruefli-Brasse AA et al.: Regulation of NF-κB–dependent lymphocyte activation and development by paracaspase. Science 302:1581, 2003.
39. Levy AD, Sobin LH: From the archives of the AFIP: gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. Radiographics 27:237, 2007.
40. Lasota J, Miettinen M: *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Semin Diagn Pathol 23:91, 2006.
41. Hirota S et al.: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterology 125:660, 2003.
42. Hirota S et al.: Gain-of-function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279:577, 1998.
43. Demetri GD et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472, 2002.
44. Taylor CT, Colgan SP: Hypoxia and gastrointestinal disease. J Mol Med 85:1295, 2007.
45. Chen LW et al.: The two faces of IKK and NF-κB inhibition: prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. Nat Med 9:575, 2003.

46. Hunt KA et al.: Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. Nat Genet 40:395, 2008.
47. Wapenaar MC et al.: Associations with tight junction genes *PARD3* and *MAGI2* in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. Gut 57:463, 2008.
48. Wolters VM et al.: The *MYO9B* gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 5:1399, 2007.
49. Goldstein NS, Underhill J: Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. Am J Clin Pathol 116:63, 2001.
50. Fasano A: Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology 128:S68, 2005.
51. Rostom A et al.: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 131:1981, 2006.
52. Bennett CL et al.: The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of *FOXP3*. Nat Genet 27:20, 2001.
53. Hori S et al.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 299:1057, 2003.
54. Baud O et al.: Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 344:1758, 2001.
55. Kuokkanen M et al.: Mutations in the translated region of the lactase gene (*LCT*) underlie congenital lactase deficiency. Am J Hum Genet 78:339, 2006.
56. Sack DA et al.: Cholera. Lancet 363:223, 2004.
57. Mead PS et al.: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999.
58. Lencer WI, Tsai B: The intracellular voyage of cholera toxin: going retro. Trends Biochem Sci 28:639, 2003.
59. Ramakrishna BS et al.: Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. N Engl J Med 342:308, 2000.
60. Li C et al.: Lysophosphatidic acid inhibits cholera toxin-induced secretory diarrhea through CFTR-dependent protein interactions. J Exp Med 202:975, 2005.
61. Zuckerman JN et al.: The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. Lancet Infect Dis 7:521, 2007.
62. Pope JE et al.: *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 37:48, 2007.
63. Ang CW et al.: Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. Infect Immun 70:1202, 2002.
64. Schneider EN et al.: Molecular diagnosis of *Campylobacter jejuni* infection in cases of focal active colitis. Am J Surg Pathol 30:782, 2006.
65. Kotloff KL et al.: Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 77:651, 1999.
66. Svenungsson B et al.: Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. Clin Infect Dis 30:770, 2000.
67. Crockett CS et al.: Prevalence of shigellosis in the U.S.: consistency with dose-response information. Int J Food Microbiol 30:87, 1996.
68. Niyogi SK: Shigellosis. J Microbiol 43:133, 2005.
69. Fontaine A et al.: Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery, studied by using a Tox- mutant of *Shigella dysenteriae* 1. Infect Immun 56:3099, 1988.
70. O'Brien AO et al.: *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (SHIGA) like cytotoxin. Lancet 1:702, 1983.
71. Riley LW et al.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 308:681, 1983.
72. Gewirtz AT et al.: *Salmonella typhimurium* translocates flagellin across intestinal epithelia, inducing a proinflammatory response. J Clin Invest 107:99, 2001.
73. Mrsny RJ et al.: Identification of hepoxilin A3 in inflammatory events: a required role in neutrophil migration across intestinal epithelia. Proc Natl Acad Sci USA 101:7421, 2004.
74. Thielman NM, Guerrant RL: Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 350:38, 2004.
75. Connor BA, Schwartz E: Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis 5:623, 2005.
76. O'Brien D et al.: Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. Clin Infect Dis 33:603, 2001.
77. Parry CM et al.: Typhoid fever. N Engl J Med 347:1770, 2002.
78. Rabson AR et al.: Generalized *Yersinia enterocolitica* infection. J Infect Dis 131:447, 1975.
79. Lamps LW et al.: Molecular biogrouping of pathogenic *Yersinia enterocolitica*: development of a diagnostic PCR assay with histologic correlation. Am J Clin Pathol 125:658, 2006.
80. Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. Microbes Infect 1:323, 1999.
81. Cohen MB et al.: Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. J Pediatr 146:54, 2005.
82. Harrington SM et al.: Pathogenesis of enteroaggregative *Escherichia coli* infection. FEMS Microbiol Lett 254:12, 2006.
83. Farrell RJ, LaMont JT: Pathogenesis and clinical manifestations of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. Curr Top Microbiol Immunol 250:109, 2000.
84. Kuijper EJ et al.: *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. Curr Opin Infect Dis 20:376, 2007.
85. Whipple GH: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissue. Johns Hopkins Hosp Bull 18:382, 1907.
86. Raoult D et al.: Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 342:620, 2000.
87. Lopman BA et al.: Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995–2000. Emerg Infect Dis 9:90, 2003.
88. Anderson EJ, Weber SG: Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis 4:91, 2004.
89. Forrest G: Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. Curr Opin Gastroenterol 20:16, 2004.
90. Huang DB, White AC: An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. Gastroenterol Clin North Am 35:291, 2006.
91. Spiller R et al.: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 56:1770, 2007.
92. Sands BE: Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol 42:16, 2007.
93. Cho JH, Weaver CT: The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 133:1327, 2007.
94. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447:661, 2007.
95. Duerr RH et al.: A genome-wide association study identifies *IL23R* as an inflammatory bowel disease gene. Science 314:1461, 2006.
96. Franke A et al.: Sequence variants in *IL10*, *ARPC2* and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. Nat Genet 40:1319, 2008.
97. Turner JR: Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. Am J Pathol 169:1901, 2006.
98. Buhner S et al.: Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of *CARD15* 3020insC mutation? Gut 55:342, 2006.
99. Su L, Turner JR: Got guts? Need nerve! Gastroenterology 132:1615, 2007.
100. An G et al.: Increased susceptibility to colitis and colorectal tumors in mice lacking core 3-derived O-glycans. J Exp Med 204:1417, 2007.
101. Fisher SA et al.: Genetic determinants of ulcerative colitis include the *ECM1* locus and five loci implicated in Crohn's disease. Nat Genet 40:710, 2008.
102. Cadwell K et al.: A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. Nature 13:259, 2008.
103. Sartor RB: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 134:577, 2008.
104. Kang SS et al.: An antibiotic-responsive mouse model of fulminant ulcerative colitis. PLoS Med 5:e41, 2008.

105. Bibiloni R et al.: VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 100:1539, 2005.
106. Su L et al.: Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. Gastroenterol 136:551, 2009.
107. Clayburgh DR et al.: A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. Lab Invest 84:282, 2004.
108. Rubin DT, Turner JR: Surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: the gastroenterologist-pathologist partnership. Clin Gastroenterol Hepatol 4:1309, 2006.
109. Winawer SJ et al.: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 130:1872, 2006.
110. Farris AB et al.: Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. Am J Surg Pathol 32:30, 2008.
111. Hes FJ et al.: Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. Gut 57:71, 2008.
112. Sieber OM et al.: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. N Engl J Med 348:791, 2003.
113. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 101:385, 2006.
114. Brown SL et al.: Myd88-dependent positioning of Ptgs2-expressing stromal cells maintains colonic epithelial proliferation during injury. J Clin Invest 117:258, 2007.
115. Fukata M et al.: Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. Gastroenterology 133:1869, 2007.
116. Shen L et al.: Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. Proc Natl Acad Sci USA 104:18654, 2007.
117. Lassmann S et al.: Array CGH identifies distinct DNA copy number profiles of oncogenes and tumor suppressor genes in chromosomal- and microsatellite-unstable sporadic colorectal carcinomas. J Mol Med 85:293, 2007.
118. O'Connell JB et al.: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. J Natl Cancer Inst 96:1420, 2004.

18

Печень и желчные протоки

ПЕЧЕНЬ 946

Общие проявления заболеваний печени 946
- Типы повреждений печени 947
- Печеночная недостаточность 947
- Цирроз печени 949
- Портальная гипертензия 950
- Желтуха и холестаз 952

Инфекционные заболевания печени 957
- Вирусный гепатит 957
- Бактериальные, паразитарные и гельминтные инфекции 970

Аутоиммунный гепатит 970

Лекарственно-индуцированное и токсин-индуцированное повреждение печени 972
- Алкогольная болезнь печени 973

Метаболические заболевания печени 977
- Неалкогольная жировая болезнь печени 977
- Гемохроматоз 978
- Болезнь Вильсона 981
- Дефицит α_1-антитрипсина 982
- Холестаз новорожденных 983

Заболевания внутрипеченочных желчных протоков 984
- Вторичный билиарный цирроз печени 985
- Первичный билиарный цирроз печени 986
- Первичный склерозирующий холангит 987
- Аномалии желчных протоков и кисты печени 988

Нарушения кровообращения 989
- Нарушение притока крови к печени 989
- Нарушение внутрипеченочного кровотока 990
- Нарушение оттока крови от печени 992

Осложнения со стороны печени после трансплантации органов и костного мозга 993
- Болезнь «трансплантат против хозяина» и отторжение печени 993

Заболевания печени, ассоциированные с беременностью 994
- Преэклампсия и эклампсия 994
- Острая жировая дистрофия печени беременных 994
- Внутрипеченочный холестаз беременных 995

Узловые образования и опухоли 995
- Узловые гиперплазии 995
- Доброкачественные опухоли 996
- Злокачественные опухоли 996
- Метастатические опухоли 1002

ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ 1002

Врожденные аномалии 1002

Заболевания желчного пузыря 1002
- Желчнокаменная болезнь 1002
- Холецистит 1005

Заболевания внепеченочных желчных протоков 1007
- Холедохолитиаз и восходящий холангит 1007
- Атрезия желчных протоков 1008
- Кисты общего желчного протока 1009

Опухоли 1009
- Карцинома желчного пузыря 1009

ПЕЧЕНЬ

Печень взрослого человека весит 1,4–1,6 кг, что составляет ≈ 2,5% от массы его тела. Печень имеет двойное кровоснабжение: из *воротной вены*, обеспечивающей 60–70% печеночного кровотока, и *печеночной артерии*, обеспечивающей 30–40% печеночного кровотока. Воротная вена и печеночная артерия входят в орган через *ворота печени*, которые представляют собой поперечную щель на нижней поверхности печени. В печени ветви воротной вены, печеночной артерии и желчные протоки располагаются параллельно друг другу в *портальных трактах*, разветвляясь до 17–20 порядков.

Микроструктуру печени описывают с использованием двух моделей: дольковой и ацинарной. Согласно дольковой модели печень разделена на шестигранные *дольки* диаметром 1–2 мм. Каждая долька располагается вокруг *центральной вены* (или *терминальной печеночной вены*) — концевой ветви печеночной вены — и по периферии окружена портальными трактами.

Гепатоциты в области центральной вены называют *центролобулярными*, а гепатоциты вблизи портальных трактов — *перипортальными* (рис. 18.1). В ацинарной модели гепатоциты около терминальной печеночной вены составляют дистальную верхушку *ацинуса* треугольной формы, основание которого образовано септальными венулами из системы воротной вены, распространяющимися от портальных трактов [1]. В ацинусе паренхима печени подразделяется на три зоны, при этом зона 1 находится рядом с кровоснабжающими сосудами, зона 3 примыкает к центральной вене и наиболее удалена от артериального кровотока, а зона 2 располагается между ними. Независимо от используемой модели зонирование паренхимы печени — важный принцип, отражающий как градиент активности многих печеночных ферментов, так и зональность при некоторых типах повреждения печени. Хотя ацинарная модель лучше описывает физиологические взаимоотношения между гепатоцитами и их кровоснабжением, *гистопатология печени основана на дольковой модели*.

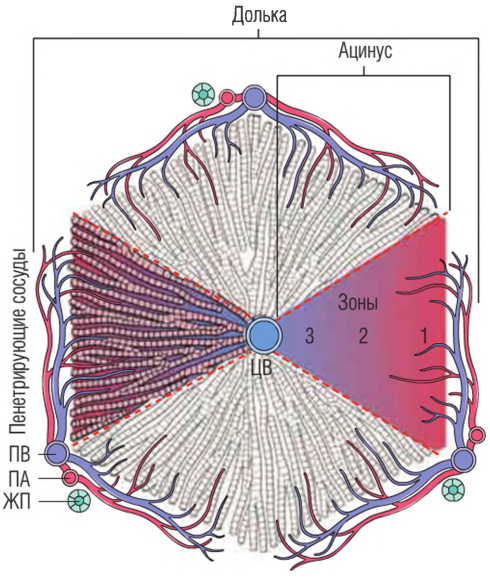


РИС. 18.1 Микроскопическая анатомия печени. Представлены две модели: дольковая и ацинарная. В первой модели в центре дольки находится центральная вена (ЦВ), а портальные вены (ПВ) — на периферии. Паренхима в этой модели условно делится на перипортальную и центролобулярную. Во второй модели различают три зоны паренхимы: 1 — самая близкая к приносящим сосудам, 3 — наиболее удаленная от них. ЖП — желчный проток; ПА — печеночная артерия.

Гепатоциты в дольке формируют *балки* — решетчатые анастомозирующие структуры, идущие от портальных трактов к центральной вене. Между балками располагаются синусоиды. Кровь проходит через синусоиды и поступает в центральную вену через многочисленные отверстия в ее стенке. Таким образом, гепатоциты с двух сторон омываются смешанной венозной (из воротной вены) и артериальной (из печеночной артерии) кровью, что делает их самыми хорошо кровоснабжаемыми клетками организма. Синусоиды выстланы фенестрированным слоем эндотелия. Вблизи эндотелиальных клеток (между ними и гепатоцитами) находится *пространство Диссе*, в которое выступают микроворсинки гепатоцитов. К люминальной поверхности эндотелиальных клеток прилегают рассеянные *клетки Купфера* из системы мононуклеарных фагоцитов, а в пространстве Диссе определяются жиросодержащие *звездчатые клетки печени*. Между рядом лежащими гепатоцитами располагаются *желчные канальцы* диаметром 1–2 мкм, образованные углублениями цитоплазматических мембран соседних гепатоцитов и отделенные от сосудистых пространств плотными контактами. Эти канальцы впадают в *каналы Геринга* — протоковые структуры, соединяющие желчные канальцы с *желчными проточками* в перипортальной области. Желчные проточки впадают в *терминальные желчные протоки* портальных трактов [2]. Печень также содержит лимфоциты, включая относительно большое количество естественных клеток-киллеров (NK-клеток) (*см.* главу 6).

Общие проявления заболеваний печени

Повреждающее печень воздействие оказывают метаболические, токсические, микробиологические, циркуляторные и неопластические факторы. Важнейшими первичными заболеваниями печени являются вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени и гепатоцеллюлярная

карцинома (ГЦК). Кроме того, печень повреждается вторично при таких заболеваниях, как сердечная недостаточность, распространенные злокачественные опухоли и внепеченочные инфекции. Огромные функциональные резервы органа маскируют клинические проявления слабого повреждения печени, однако по мере прогрессирования диффузного заболевания или нарушения оттока желчи последствия нарушенной функции печени могут стать жизнеугрожающими.

За исключением, пожалуй, только острой печеночной недостаточности, заболевания печени — это вялотекущие процессы, длящиеся несколько недель, месяцев или даже лет с момента воздействия повреждающего фактора. Своеобразные «приливы» и «отливы» в повреждении печени могут оставаться незамеченными пациентом и проявляться лишь изменениями лабораторных показателей (табл. 18.1). При этом заживление печени, как и ее повреждение, может протекать без клинических проявлений. Таким образом, лица с клиническими признаками болезни печени, направленные к гепатологу, чаще всего уже имеют хроническую форму болезни. В США ежегодно регистрируют 72 случая впервые выявленной хронической болезни печени на 100 тыс. населения [3]. В США болезнь печени является причиной смерти более чем 27 тыс. человек ежегодно (1,1% всех случаев смерти).

ТАБЛИЦА 18.1 Лабораторная диагностика болезней печени

Исследуемая функция	Сывороточные маркеры*
Целостность гепатоцита	Цитоплазматические ферменты гепатоцитов† Сывороточная аспартатаминотрансфераза Сывороточная аланинаминотрансфераза Сывороточная лактатдегидрогеназа
Функция выделения желчи	Вещества, в норме выделяемые с желчью† Сывороточный билирубин *Общий:* неконъюгированный и конъюгированный *Прямой:* только конъюгированный *Дельта:* ковалентно связанный с белком Билирубин мочи Сывороточные желчные кислоты Ферменты плазматических мембран (из поврежденных желчных канальцев)† *Сывороточная щелочная фосфатаза* Сывороточная γ-глутамилтранспептидаза Сывороточная 5′-нуклеотидаза
Функции гепатоцита	Белки, выделяемые в кровь *Сывороточный альбумин*§ *Протромбиновое время*† (факторы V, VII, X, протромбин, фибриноген) Метаболизм Сывороточный аммиак† Аминопириновый дыхательный тест (печеночная деметиляция)§ Выведение галактозы (после внутривенной инъекции)§

* Часто используемые методы выделены курсивом.
† Повышение указывает на болезнь печени.
§ Снижение указывает на болезнь печени.

ТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Вариантов клеточной и тканевой реакции печени на повреждение (вне зависимости от его причины) относительно немного. Самыми частыми являются:

- повреждение гепатоцитов и внутриклеточные накопления;
- некроз и апоптоз гепатоцитов;
- воспаление;
- регенерация;
- фиброз.

Клинически многочисленные болезни печени проявляются разными синдромами. Прежде чем приступить к обсуждению болезней печени, остановимся на некоторых синдромах: печеночной недостаточности, циррозе печени, портальной гипертензии и нарушениях обмена билирубина, приводящих к желтухе и холестазу.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее тяжелым проявлением болезни печени является печеночная недостаточность. Она может возникать в результате внезапного и массивного разрушения клеток печени (*молниеносная печеночная недостаточность*), но чаще является терминальной стадией прогрессирующего хронического повреждения печени. Ежегодно в США регистрируют 2000 случаев молниеносной печеночной недостаточности. При этом в терминальную стадию переходят болезни печени с бессимптомным разрушением гепатоцитов и с периодически повторяющимся повреждением паренхимы органа. В случае серьезного нарушения функции печени к печеночной недостаточности часто приводят интеркуррентные заболевания. Независимо от причины печеночная недостаточность возникает лишь тогда, когда утрачены 80–90% функциональной активности печени. После потери печенью способности обеспечивать гомеостаз жизнь пациента может спасти только трансплантация органа. Без трансплантации летальность при печеночной недостаточности достигает 80%.

Повреждения, вызывающие печеночную недостаточность, подразделяют на 3 категории [4]:

1. *Острое повреждение печени.* Такое состояние, сопровождающееся энцефалопатией, приводит к острой печеночной недостаточности. Если энцефалопатия развивается в течение 2 нед с момента появления желтухи, говорят о *молниеносной печеночной недостаточности*. Если энцефалопатия возникает через 3 мес после появления желтухи — о *субмолниеносной печеночной недостаточности*. К острой печеночной недостаточности приводит массивный некроз печени, развившийся чаще всего в результате воздействия лекарственных

средств или токсинов (*см.* далее). Случайный или осознанный прием ацетаминофена (парацетамола) (*см.* главу 9) является в США причиной острой печеночной недостаточности почти в 50% случаев. Галотан, антимикобактериальные препараты (рифампицин, изониазид), антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы, промышленные химикаты (например, четыреххлористый углерод), а также ядовитые грибы (бледная поганка) являются причинами острой печеночной недостаточности еще в 14% наблюдений (суммарно). Вирус гепатита А (HAV) вызывает острую печеночную недостаточность в 4% наблюдений, а вирус гепатита В (HBV) — в 8%. 15% случаев острой печеночной недостаточности связаны с аутоиммунным гепатитом и гепатитом неясной этиологии. Вирус гепатита С (HCV) крайне редко приводит к массивному некрозу печени. Некроз гепатоцитов может происходить в результате прямого токсического повреждения (например, под воздействием парацетамола или яда грибов), однако чаще он является результатом сочетания токсического воздействия и иммуноопосредованного разрушения гепатоцитов (например, при вирусных гепатитах) [5].

2. *Хроническая болезнь печени.* Это самая частая причина печеночной недостаточности и одновременно исход персистирующего хронического гепатита, заканчивающегося циррозом печени (*см.* далее).
3. *Нарушение функции печени без некроза гепатоцитов.* Иногда некроза гепатоцитов нет, однако они не способны осуществлять свою метаболическую функцию (например, при отравлении тетрациклином или острой жировой дистрофии во время беременности).

Клинические признаки. Симптомы печеночной недостаточности практически не зависят от ее причины и являются результатом неспособности гепатоцитов поддерживать гомеостаз. Самый частый симптом — *желтуха.* Серьезными проявлениями печеночной недостаточности являются *гипоальбуминемия*, предшествующая периферическим отекам, и *гипераммониемия*, играющая важную роль в нарушении функции головного мозга. Характерен исходящий от тела пациента затхлый или сладковато-кислый запах (*печеночный запах*). Он обусловлен образованием меркаптанов, выделяемых бактериями желудочно-кишечного тракта при разложении серосодержащей аминокислоты метионина, а также шунтированием крови из воротной вены в системный кровоток (*портокавальный анастомоз*). Нарушение метаболизма эстрогенов с последующей гиперэстрогенемией является предположительной причиной развития на коже *пальмарной эритемы* в результате локальной вазодилатации (*симптом печеночных ладоней*) и *паукообразной ангиомы.* В центре каждой ангиомы есть пульсирующая расширенная артериола, от которой радиально отходят небольшие сосуды. У мужчин гиперэстрогенемия ведет к развитию *гипогонадизма* и *гинекомастии.*

Печеночная недостаточность является жизнеугрожающим состоянием, т.к. при выраженном нарушении функции печени возможно развитие энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Дыхательная недостаточность в сочетании с пневмонией и почечная недостаточность в сочетании с сепсисом уносят жизни многих пациентов с печеночной недостаточностью. В результате нарушения синтеза в печени некоторых факторов свертывания развивается *коагулопатия*, которая может приводить к массивным желудочно-кишечным кровотечениям. Последующее расщепление и всасывание крови в кишечнике ведет к еще большей метаболической перегрузке печени, усугубляющей печеночную недостаточность. Часто происходит стремительное ухудшение состояния пациента, и в течение нескольких недель или месяцев наступает летальный исход. Немногие больные, выжившие после острой печеночной недостаточности, могут рассчитывать на восстановление функции печени путем регенерации гепатоцитов (восстановление функции возможно только в том случае, если в печени отсутствует выраженный фиброз). Как указывалось ранее, спасительной операцией может стать трансплантация печени.

Три осложнения печеночной недостаточности заслуживают отдельного обсуждения в связи с сопровождающей их высокой летальностью, а именно:

- *печеночная энцефалопатия* проявляется разнообразными расстройствами сознания — от едва уловимых нарушений поведения до выраженной спутанности сознания и ступора и в дальнейшем до глубокой комы и смерти. Эти изменения при острой печеночной недостаточности могут прогрессировать в течение нескольких часов или дней, но у лиц в терминальной стадии хронической болезни печени они развиваются медленно. Другими неврологическими симптомами могут быть: ригидность мышц, гипервозбудимость и характерный тремор рук (*астериксис, «порхающий тремор»* — неритмичные быстрые сгибательно-разгибательные движения верхних конечностей, лучше всего проявляющиеся, когда руки вытянуты вперед и разогнуты в локтевых суставах). Печеночная энцефалопатия возникает из-за нарушений передачи нервных импульсов в центральной нервной системе и нервно-мышечной передачи и связана с высоким содержанием в крови и центральной нервной системе аммиака, который нарушает работу нейронов и способствует развитию отека головного мозга [6]. В большинстве случаев печеночная энцефалопатия сопровождается лишь незначительными морфологическими изменениями головного мозга, например набуханием астроцитов. Энцефалопатия обратима, если удается улучшить функцию печени;
- *гепаторенальный синдром* — это форма почечной недостаточности, развивающаяся у лиц с тяжелой хронической болезнью печени без морфологических и функциональных нарушений со стороны почек. Основные функциональные нарушения —

задержка в организме натрия, нарушение выведения жидкости, а также снижение почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации [7]. Частота гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени и асцитом достигает 8% в год. В развитии синдрома играют роль несколько факторов, в т.ч. снижение почечной перфузии в результате системной вазодилатации, активация почечной симпатической нервной системы с последующим сужением приносящих артериол, а также повышение синтеза вазоконстрикторных медиаторов в почках с последующим снижением клубочковой фильтрации. Ранним признаком гепаторенального синдрома является снижение объема выделяемой мочи, сопровождающееся повышением концентрации остаточного азота и креатинина в крови. Быстрое развитие этого синдрома обычно связано с воздействием стрессорного фактора, например инфекции, желудочно-кишечного кровотечения или обширного хирургического вмешательства. Прогноз заболевания неблагоприятен: выживаемость в среднем составляет 2 нед при острой форме и 6 мес — при бессимптомной. Терапией выбора является трансплантация печени;

- *гепатопульмональный синдром* характеризуется клинической триадой: хронической болезнью печени, расширением внутрилегочных сосудов и гипоксемией [8]. Возможные причины гипоксемии: вентиляционно-перфузионное несоответствие (преобладающая причина) в результате нестабильности кровотока в сосудах легких при стабильной вентиляции альвеол; ограничение диффузии кислорода (диффузионно-перфузионный дефект), возникающее из-за недостаточного для газообмена времени в области аэрогематического барьера в связи с высокой скоростью кровотока в расширенных сосудах легких; шунтирование крови из легочных артерий в легочные вены. В патогенезе данного синдрома участвуют многочисленные вазоактивные медиаторы, однако ключевая роль отводится оксиду азота, который в больших количествах вырабатывают легкие. Клинически гепатопульмональный синдром проявляется снижением насыщения кислородом артериальной крови (*ортодеоксией*) и прогрессирующей одышкой при переходе из горизонтального положения в вертикальное (*платипноэ*); также могут быть телеангиэктазии. В качестве симптоматического лечения часто помогает оксигенотерапия, но единственным эффективным методом лечения является трансплантация печени.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени занимает 12-е место среди основных причин смерти в США и является самой распространенной причиной смерти от заболеваний печени. Наиболее частые причины цирроза печени во всем мире — злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты и неалкогольный стеатогепатит. К другим причинам относят болезни желчевыводящих путей и перегрузку железом. Цирроз как терминальная стадия хронических заболеваний печени характеризуется тремя основными морфологическими признаками:

- *формированием фиброзных септ* в виде тонких тяжей и широких рубцов, связывающих портальные тракты между собой и с центральными венами. Фиброз — это динамический процесс накопления и ремоделирования коллагена (*см.* главу 3) и ключевой признак прогрессирующего повреждения печени [9];
- *формированием ложных долек*, содержащих гепатоциты, окруженных фиброзной тканью. Диаметр долек варьирует от небольшого (< 0,3 см — мелкоузловой цирроз печени) до крупного (несколько сантиметров — крупноузловой цирроз печени). Формирование ложных долек является результатом циклической смены процессов регенерации гепатоцитов и рубцевания;
- *нарушением строения ткани печени*. Повреждение паренхимы с последующим фиброзом носит диффузный характер и вовлекает всю ткань печени. Очаговое повреждение с последующим рубцеванием не приводит ни к циррозу печени, ни к диффузной узловой трансформации без фиброза.

Патогенез. Ключевые патогенетические процессы при циррозе печени — гибель гепатоцитов, накопление компонентов ВКМ и ремоделирование сосудов [10]. В нормальной печени промежуточные коллагены (типов I и III) сконцентрированы преимущественно в области портальных трактов и вокруг центральных вен, а тонкие тяжи коллагена типа IV расположены в пространствах Диссе. При циррозе печени, напротив, коллагены типов I и III депонируются в пространствах Диссе, приводя к формированию фиброзных септ. Повреждение паренхимы и рубцевание нарушают сосудистую структуру печени с формированием в фиброзных септах новых сосудистых каналов, соединяющих между собой сосуды портальной зоны (ветви печеночной артерии и воротной вены) с центральными венами. Это приводит к шунтированию крови в обход печеночной паренхимы. Накопление коллагена в пространствах Диссе сопровождается исчезновением фенестров в эндотелии синусоидов (*капилляризацией синусоидов*), что нарушает обмен веществ между плазмой крови и гепатоцитами (рис. 18.2).

Основной механизм развития фиброза — пролиферация звездчатых клеток печени и превращение их в клетки, активно синтезирующие компоненты соединительной ткани. Клетки других типов, например фибробласты и фиброциты портальных трактов и клетки, образовавшиеся в результате эпителиально-мезенхимального перехода, также могут синтезировать коллаген. Пролиферация звездчатых клеток печени с последующей их трансформацией в миофибробласты происходит под влиянием ряда факторов, включая повышение экспрессии PDGFR-β звездчатыми клетками. Клетки Купфера и лимфоциты также выделяют

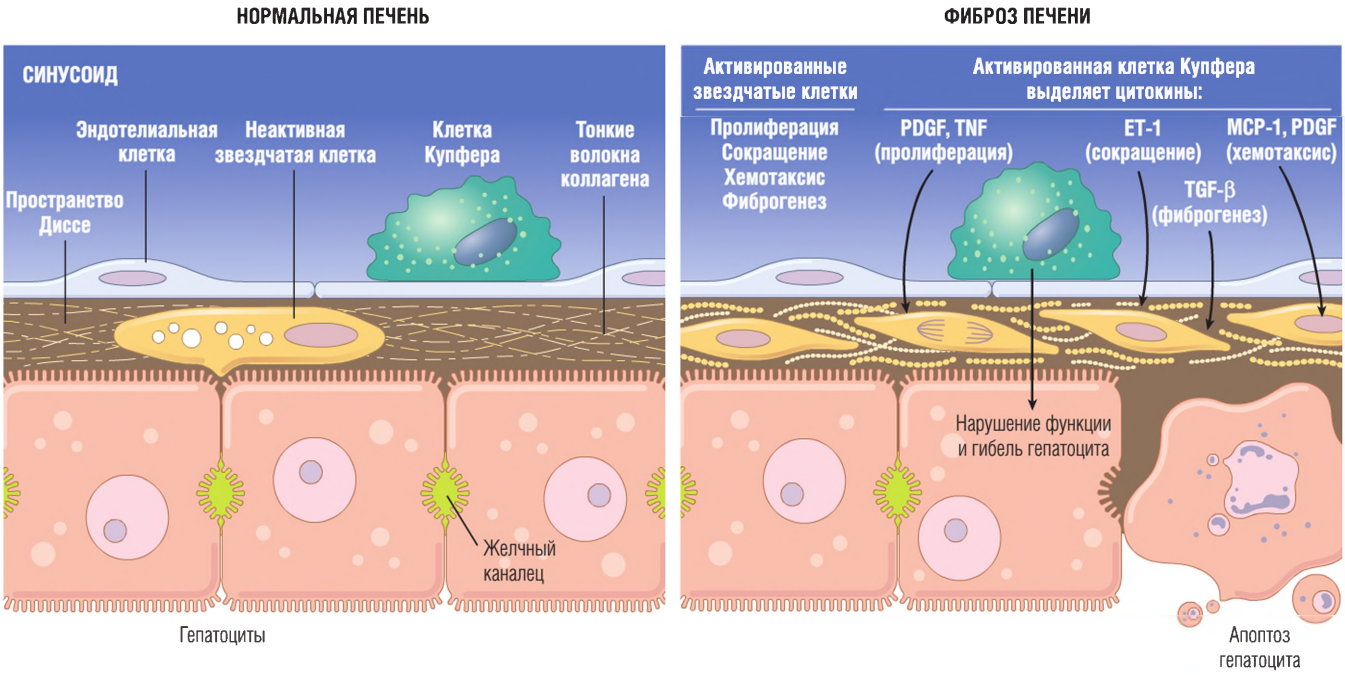


РИС. 18.2 Активация звездчатых клеток и фиброз печени. Активация клеток Купфера приводит к выделению множества цитокинов. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор некроза опухоли (TNF) активируют звездчатые клетки, а сокращение активированных звездчатых клеток стимулируется эндотелином-1 (ET-1). Фиброгенез стимулируется трансформирующим фактором роста β (TGF-β). Хемотаксис активированных звездчатых клеток в зону повреждения стимулируется PDGF и моноцитарным хемоаттрактантным белком 1 (MCP-1).

цитокины и хемокины (TGF-β и его рецепторы, MMP-2 и TIMP-1, TIMP-2), изменяющие экспрессию звездчатыми клетками генов, регулирующих фиброгенез. По мере превращения в миофибробласты звездчатые клетки вырабатывают многочисленные хемотаксические и вазоактивные факторы, цитокины и факторы роста. Миофибробласты могут сокращаться и сужать просвет синусоидов, что увеличивает сосудистое сопротивление паренхимы печени. Сокращение стимулирует эндотелин-1.

Факторами, активирующими звездчатые клетки, являются (*см.* рис. 18.2): (1) хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой воспалительных цитокинов, таких как TNF, лимфотоксин и IL-1β, а также продукты перекисного окисления липидов; (2) цитокины и хемокины, выделяемые клетками Купфера, эндотелиоцитами, гепатоцитами и эпителиоцитами желчных протоков; (3) повреждение ВКМ; (4) прямая стимуляция звездчатых клеток токсинами.

По мере усиления повреждения печени и прогрессирования фиброза функционирующие гепатоциты начинают регенерировать и пролиферировать в виде узлов сферической формы, окруженных фиброзными септами. В итоге в печени образуются многочисленные ложные дольки и выраженный фиброз, которые приводят к значительному снижению кровоснабжения гепатоцитов и нарушению их экскреторной функции. Формирование барьера между паренхимой печени и портальными трактами также может приводить к обструкции желчевыводящих путей и развитию желтухи.

Клинические признаки. Почти в 40% наблюдений цирроз печени протекает бессимптомно вплоть до терминальной стадии. Симптомы заболевания неспецифичны: отсутствие аппетита, снижение массы тела, слабость и признаки печеночной недостаточности (в запущенных случаях). Печеночная недостаточность может проявиться минимально выраженной или развернутой клинической картиной, а прогрессирование может быть ускорено дополнительной метаболической перегрузкой печени, связанной с генерализованной инфекцией или желудочно-кишечным кровотечением. Снижение кровотока в легких приводит к значительному снижению насыщения крови кислородом (гепатопульмональному синдрому; *см.* ранее), что усугубляет состояние пациента. Основными причинами летального исхода у большинства пациентов с циррозом печени являются: (1) прогрессирующая печеночная недостаточность; (2) осложнения, связанные с портальной гипертензией; (3) развитие ГЦК. В редких случаях после прекращения повреждающего воздействия на печень может произойти рассасывание фиброзной ткани и как бы обратное развитие цирроза [11], однако даже в этих случаях портальная гипертензия сохраняется и остается риск развития ГЦК.

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Причины, приводящие к повышению сопротивления портальных сосудов току крови, можно разделить на предпеченочные, внутрипеченочные и постпеченочные.

Основными *предпеченочными причинами* являются тромбоз воротной вены, сужение ее просвета ниже места разделения на левую и правую ветви, а также массивная спленомегалия с резким увеличением оттока крови по селезеночной вене.

Важнейшие *постпеченочные причины* — тяжелая правожелудочковая недостаточность, констриктивный перикардит и обструкция печеночных вен.

Главная *внутрипеченочная причина* — цирроз печени, вызывающий портальную гипертензию. Редкими внутрипеченочными причинами являются шистосомоз, тяжелый жировой гепатоз, диффузные фиброзирующие гранулематозы (например, саркоидоз), а также заболевания, при которых нарушается портальная микроциркуляция (например, регенеративная узловая гиперплазия) (*см.* далее).

Патофизиологические основы развития портальной гипертензии сложны и включают:

- *высокое сопротивление портальному кровотоку на уровне синусоидов*. Связано с сокращением гладкомышечных клеток и миофибробластов сосудистой стенки, а также с нарушением кровотока, вызванным рубцеванием и образованием ложных долек. Эндотелиоциты синусоидов вносят свой вклад в развитие внутрипеченочной вазоконстрикции, связанной с портальной гипертензией, путем снижения синтеза оксида азота и выделения эндотелина-1, ангиотензиногена и эйкозаноидов [10]. Ремоделирование синусоидов и формирование в фиброзных септах анастомозов между системами печеночной артерии и воротной вены вносят свой вклад в развитие портальной гипертензии за счет увеличения давления в системе воротной вены, вызванного шунтированием артериальной крови под высоким давлением. Кроме того, ремоделирование синусоидов и внутрипеченочное шунтирование препятствуют обмену веществ между кровью в синусоидах и гепатоцитами;
- *увеличение портального кровотока за счет гипердинамической циркуляции крови* [13, 14]. Последняя вызвана расширением артерий (прежде всего артерий внутренних органов). Усиленный кровоток в артериях внутренних органов, в свою очередь, ведет к увеличению оттока крови в систему воротной вены. За расширение артерий внутренних органов ответственны многочисленные медиаторы, например простагландин I_2 и TNF, однако основная роль в этом процессе отводится оксиду азота. Считается, что повышение концентрации бактериальной ДНК в крови, всасываемой из просвета кишки, обусловленное снижением функции системы мононуклеарных фагоцитов и шунтированием крови из портальной циркуляции в системную, когда кровь минует основную массу клеток Купфера в печени, стимулирует выработку оксида азота. Правильность этой гипотезы была доказана с помощью экспериментальных моделей портальной гипертензии, когда использование антибиотиков оказывало благоприятный эффект на течение заболевания.

Основные клинические проявления портальной гипертензии при циррозе печени (рис. 18.3): (1) асцит; (2) портокавальные анастомозы; (3) спленомегалия; (4) печеночная энцефалопатия (*см.* ранее).

Асцит. Асцит — накопление в брюшной полости избыточного количества жидкости. В 85% наблюдений причиной асцита является цирроз печени. Обычно асцит можно выявить только после того, как в брюшной полости накопилось более 500 мл жидкости. Асцитическая жидкость в большинстве случаев имеет характер серозной и содержит менее 3 г/дл белка (в основном альбумина), при этом разница сывороточного альбумина и асцитического альбумина ≥ 1,1 г/дл. Концентрация в асцитической жидкости таких веществ, как глюкоза, натрий и калий, соответствует их концентрации в крови. Также в жидкости могут быть немногочисленные мезотелиальные клетки и мононуклеарные лейкоциты. Наличие нейтрофилов свиде-

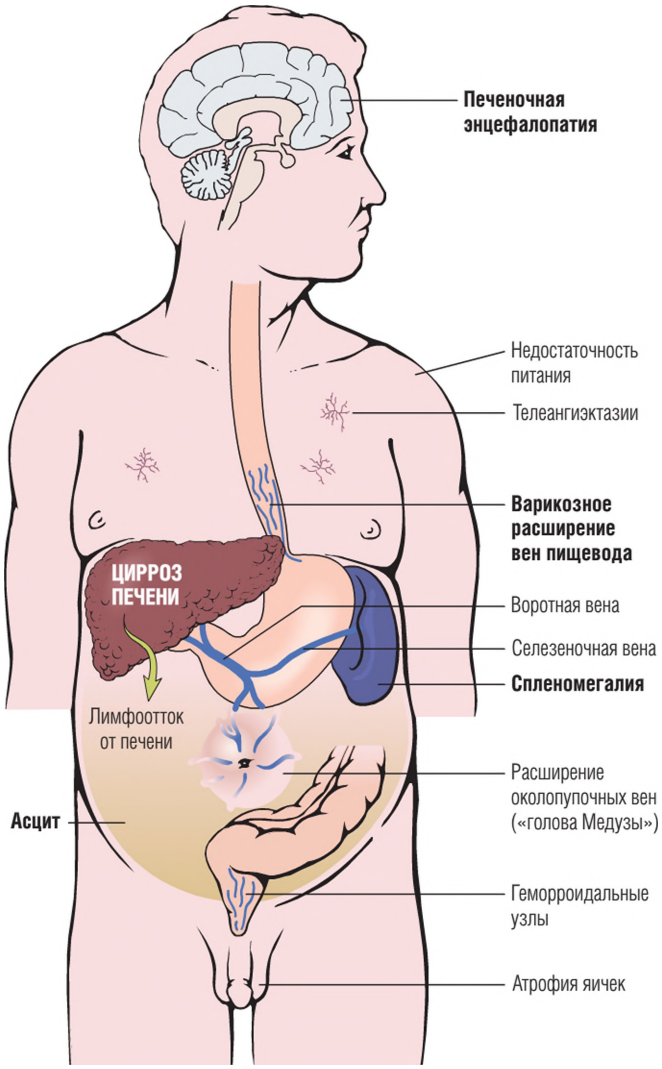


РИС. 18.3 Основные клинические проявления портальной гипертензии при циррозе печени у мужчин. У женщин в результате гипогонадизма часто наблюдаются олигоменорея, аменорея и бесплодие.

тельствует о присоединении вторичной инфекции, тогда как наличие эритроцитов указывает на возможную диссеминацию злокачественной опухоли органов брюшной полости. Длительно существующий асцит может сопровождаться развитием гидроторакса, чаще правостороннего, за счет интенсивной фильтрации асцитической жидкости через трансдиафрагмальные лимфатические сосуды.

Патогенез асцита сложен, в него вовлечены следующие механизмы [11, 12]:

- *повышение давления в синусоидах*. Ведет к изменению направления действия сил Старлинга и выходу жидкости в пространства Диссе, откуда она удаляется через лимфатические сосуды печени. Выходу жидкости способствует также гипоальбуминемия;
- *фильтрация лимфы, образовавшейся в печени, в брюшную полость*. В норме через грудной лимфатический проток за сутки проходит 800–1000 мл лимфы. При циррозе печени по ее лимфатическим сосудам за сутки может оттекать до 20 л лимфы, что значительно больше дренажной способности грудного лимфатического протока. Лимфа, образовавшаяся в печени, насыщена белками и содержит мало триглицеридов, что объясняет присутствие белка в асцитической жидкости;
- *расширение сосудов внутренних органов и гипердинамическая циркуляция*. Эти изменения были описаны ранее, когда речь шла о патофизиологических основах портальной гипертензии. Расширение артерий внутренних органов ведет к снижению артериального давления. По мере прогрессирования вазодилатации увеличение сердечного ритма и сердечного выброса уже не может компенсировать снижение давления. Это приводит к активации механизмов вазоконстрикции, включая РААС и увеличение выделения антидиуретического гормона. Сочетание портальной гипертензии, вазодилатации и задержки в организме натрия и воды ведет к увеличению перфузионного давления в капиллярах межуточной ткани и выходу жидкости в брюшную полость.

Портокавальные анастомозы. По мере повышения давления в системе воротной вены кровь из нее начинает поступать в системный кровоток, минуя печень, по расширенным сосудистым анастомозам и по вновь образованным сосудам. В тех участках, где вены большого круга кровообращения связаны посредством капилляров с системой воротной вены, формируются портокавальные анастомозы (*см.* рис. 18.3): вены вокруг и внутри стенки прямой кишки (их расширение приводит к появлению геморроидальных узлов), вены пищеводно-желудочного соединения (варикозно расширяются), вены ретроперитонеального пространства и серповидной связки печени (с вовлечением околопупочных и других коллатералей брюшной стенки). Геморроидальные узлы иногда могут быть источником кровотечений, но они редко угрожают жизни. Большее клиническое значение имеют варикозно расширенные вены пищеводно-желудочного соединения, наблюдаемые у ≈ 40% лиц с выраженным циррозом печени и являющиеся причиной массивной кровавой рвоты, которая в 50% случаев приводит к летальному исходу. Летальность при каждом эпизоде кровотечения достигает 30%. Важным симптомом портальной гипертензии является расширение подкожных вен на передней брюшной стенке от пупка до нижнего края ребер (признак *«голова Медузы»*).

Спленомегалия. Длительный застой крови в системе воротной вены может вести к застойной спленомегалии. Степень увеличения селезенки вариабельна, масса может достигать 1 кг, однако этот показатель не обязательно коррелирует с другими признаками портальной гипертензии. Массивная спленомегалия может вторично вести к патологии системы крови, характерной для гиперспленизма, например тромбоцитопении и даже панцитопении.

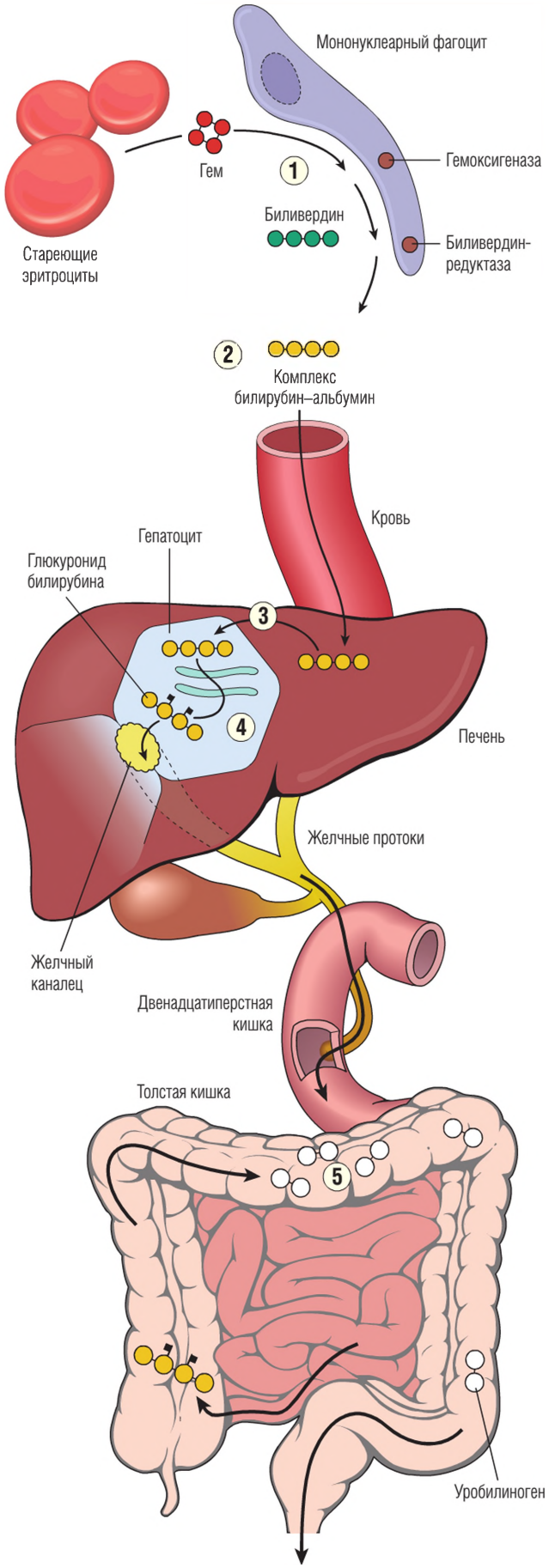
ЖЕЛТУХА И ХОЛЕСТАЗ

Самыми частыми причинами развития желтухи являются избыточная продукция билирубина, гепатит и препятствие оттоку желчи. Желчь выполняет несколько функций: (1) эмульгирует липиды пищи в просвете кишки за счет поверхностно-активного действия солей желчных кислот; (2) выводит билирубин, избытки холестерина, ксенобиотики и другие вредные продукты, которые из-за нерастворимости в воде не могут быть выведены с мочой. Нарушение образования желчи клинически проявляется желтым окрашиванием кожи (*желтуха*) и склер (*иктеричность*) из-за задержки в организме билирубина, а также холестазом, вызванным задержкой не только билирубина, но и других веществ, выводимых с желчью. Для понимания патофизиологии желтухи необходимо сначала рассмотреть механизмы образования и метаболизма желчи. Метаболизм билирубина в печени представлен четырьмя взаимосвязанными процессами: (1) захватом его из циркулирующей крови; (2) внутриклеточным накоплением; (3) связыванием с глюкуроновой кислотой; (4) выведением с желчью.

Билирубин и образование желчи

Билирубин — это конечный продукт разрушения гема (рис. 18.4). Основная доля суточной продукции билирубина (0,2–0,3 г, 85%) — результат разрушения стареющих эритроцитов мононуклеарными фагоцитами, прежде всего в селезенке, печени и костном мозге. Оставшаяся часть билирубина (15%) — это продукт обмена печеночного гема или гемопротеинов (например, цитохрома P450), а также преждевременного разрушения клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге (*см.* главу 13).

Независимо от источника гема внутриклеточный фермент гемоксигеназа окисляет его до биливердина (*см.* рис. 18.4, этап 1), который немедленно восстанавливается до билирубина биливердин-редуктазой. Таким образом, билирубин образуется вне печени, попадает в кровь и связывается с альбумином плазмы



(*см.* рис. 18.4, этап 2). Связывание с альбумином необходимо для осуществления транспорта билирубина, т.к. при физиологических значениях pH билирубин нерастворим в водных растворах. Внутрипеченочный метаболизм билирубина начинается с его активного захвата в области стенки синусоида (*см.* рис. 18.4, этап 3), конъюгации с одной или двумя молекулами глюкуроновой кислоты под влиянием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) в эндоплазматической сети и выделения водорастворимого нетоксичного глюкуронида билирубина в желчь (*см.* рис. 18.4, этап 4). Основная часть глюкуронида билирубина деконъюгируется в просвете кишки под влиянием бактериальной β-глюкуронидазы и в дальнейшем распадается с образованием бесцветных уробилиногенов (*см.* рис. 18.4, этап 5). Уробилиногены и остатки неразрушенного билирубина выводятся с калом. Около 20% образовавшихся уробилиногенов реабсорбируются в подвздошной и ободочной кишках, возвращаются в печень и повторно выделяются в желчь. Небольшая часть реабсорбированного уробилиногена выводится с мочой.

Необходимый для конъюгации билирубина печеночный фермент UGT1A1 — это продукт гена *UGT1*, расположенного в участке хромосомы 2q37. Он является членом семейства ферментов, катализирующих глюкуронидацию различных веществ, таких как стероидные гормоны, канцерогены и лекарственные средства. У человека UGT1A1, кодируемый экзоном 1A гена *UGT1*, — единственная изоформа фермента, ответственная за глюкуронидацию билирубина. Мутации *UGT1A1* приводят к развитию врожденных неконъюгационных гипербилирубинемий: синдрома Криглера–Найяра I и II типов и синдрома Жильбера.

Около 65% органических веществ в желчи представлены солями желчных кислот, образующимися в результате связывания желчных кислот с таурином и глицином. Желчные кислоты, главные продукты катаболизма холестерина, — это семейство растворимых в воде стеролов с карбоксилированными боковыми цепями. Первичные желчные кислоты в организме человека — холиевая и хенодезоксихолиевая кислоты. Соли желчных кислот являются высокоактивными детергентами. Их основная физиологическая роль — растворение нерастворимых жиров, выделяемых гепатоцитами в желчь, а также нерастворимых жиров из пищи в просвете кишки. 95% выделяемых желчных кислот, конъюгированных или неконъюгированных,

РИС. 18.4 Обмен и выведение билирубина. (1) В норме билирубин образуется преимущественно из гема (0,2–0,3 г/сут) разрушенных стареющих эритроцитов. (2) Внепеченочный билирубин связывается с альбумином плазмы крови и поступает в печень. (3) Поглощение печеночными клетками и (4) глюкуронидация в эндоплазматической сети с образованием растворимых в воде моно- и диглюкуронида билирубина, которые затем выделяются в желчь. (5) Кишечные бактерии деконъюгируют билирубин и трансформируют его в бесцветные уробилиногены. Уробилиногены и остатки билирубина выделяются с каловыми массами, а часть реабсорбируется и выделяется с мочой.

всасывается из просвета кишки и вновь поступает в печень (*кишечно-печеночная циркуляция*), поддерживая эндогенный пул желчных кислот для пищеварения и выделения.

Патофизиология желтухи

В организме может увеличиваться содержание как неконъюгированного, так и конъюгированного (в виде глюкуронидов) билирубина. Эти формы билирубина имеют существенные патофизиологические отличия.

Неконъюгированный билирубин нерастворим в воде при физиологических значениях pH и может находиться в крови только в виде прочного соединения с альбумином плазмы. Такая форма билирубина не выводится с мочой даже в тех случаях, когда концентрация его в крови очень высока. В норме лишь очень небольшое количество неконъюгированного билирубина присутствует в плазме в не связанном с альбумином виде. Такой не связанный с альбумином билирубин может проникать в ткани, особенно в ткань головного мозга грудных детей, оказывая токсическое воздействие. Концентрация несвязанного билирубина может возрастать при тяжелых заболеваниях системы крови или в тех случаях, когда лекарственные средства, связывающие альбумин, вытесняют билирубин из соединения с белком. Например, гемолитическая болезнь новорожденных ведет к накоплению в ткани головного мозга неконъюгированного билирубина, способного серьезно повредить головной мозг. Такое повреждение называют *ядерной желтухой* или *билирубиновой энцефалопатией* (*см.* главу 10). Напротив, *конъюгированный билирубин* растворим в воде, нетоксичен и в очень малой степени связывается с альбумином. Из-за хорошей растворимости и плохого связывания с альбумином избыток конъюгированного билирубина может быть выведен с мочой. При длительно повышенной концентрации конъюгированного билирубина часть его (называемая *дельта-фракцией билирубина*) может ковалентно связываться с альбумином.

Концентрация билирубина в плазме крови взрослого человека варьирует от 0,3 до 1,2 мг/дл, а скорость образования билирубина равна скорости его захвата печенью, конъюгации и выведения с желчью. Желтуха начинает проявляться клинически, когда концентрация билирубина в плазме крови больше 2,0–2,5 мг/дл. К серьезным последствиям приводит повышение до 30–40 мг/дл. Желтуха развивается, когда баланс между образованием и выведением билирубина нарушается за счет одного или нескольких процессов (табл. 18.2): (1) увеличения образования внепеченочного билирубина; (2) снижения захвата билирубина печенью; (3) нарушения конъюгации билирубина; (4) снижения экскреции билирубина гепатоцитами; (5) нарушения оттока желчи. Первые три из перечисленных процессов приводят к развитию неконъюгационной гипербилирубинемии, а два остальных — преимущественно к конъюгационной. Несмотря на то что гипербилирубинемия может одновременно развиваться по нескольким механизмам, обычно один из них доминирует. Таким образом, знание того, какая фракция билирубина преобладает, помогает определить причину гипербилирубинемии.

ТАБЛИЦА 18.2 Причины гипербилирубинемии

Преимущественно неконъюгационная гипербилирубинемия
Увеличение образования билирубина
Гемолитическая анемия
Всасывание крови при внутренних кровотечениях (например, при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта и гематомах)
Неэффективный эритропоэз (например, при пернициозной анемии и талассемии)
Снижение захвата билирубина печенью
Повреждение трансмембранных транспортных систем лекарствами
Синдром Жильбера (отдельные наблюдения)
Нарушение конъюгации билирубина
Физиологическая желтуха новорожденных (снижение активности UGT1A1, снижение скорости выведения билирубина)
Желтуха при грудном вскармливании (вызвана β-глюкуронидазами грудного молока)
Врожденное снижение активности UGT1A1 (синдром Криглера–Найяра I и II типов)
Синдром Жильбера
Диффузные заболевания печени (например, вирусный или лекарственно-индуцированный гепатит, цирроз печени)
Преимущественно конъюгационная гипербилирубинемия
Дефицит канальцевых трансмембранных транспортных систем (синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора)
Нарушение оттока желчи

Результатом специфического нарушения метаболизма билирубина гепатоцитами являются два состояния: физиологическая желтуха новорожденных и наследственная гипербилирубинемия.

Физиологическая желтуха новорожденных. Из-за того что механизмы связывания и выведения билирубина созревают через ≈ 2 нед после рождения, почти у каждого новорожденного развивается транзиторная умеренная неконъюгационная гипербилирубинемия, называемая *физиологической желтухой новорожденных* или *неонатальной желтухой*. Она может усилиться при грудном вскармливании из-за содержащихся в грудном молоке билирубин-деконъюгирующих ферментов. Однако длительно существующая желтуха новорожденных является патологией (*см.* далее).

Наследственная гипербилирубинемия. Ее могут вызывать многочисленные мутации (табл. 18.3) [15].

При *синдроме Криглера–Найяра I типа* отсутствует печеночный фермент UGT1A1 (*см.* ранее), поэтому в бесцветной желчи содержатся лишь следы неконъюгированного билирубина. При световой и электронной микроскопии печень выглядит морфологически нормальной, однако концентрация неконъюгированного билирубина в плазме может быть очень высокой, что приводит к развитию выраженной желтухи. Без трансплантации печени все заболевшие умирают от ядерной желтухи в течение 18 мес после рождения.

Синдром Криглера–Найяра II типа — это менее тяжелое и нефатальное заболевание, при котором активность фермента UGT1A1 значительно снижена, что приводит к образованию лишь моноглюкуронидов

ТАБЛИЦА 18.3 Наследственная гипербилирубинемия

Заболевание	Тип наследования	Тип нарушения метаболизма билирубина	Патологические изменения печени	Особенности клинической картины
Неконъюгационная гипербилирубинемия				
Синдром Криглера–Найяра I типа	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие активности UGT1A1	Нет	Развивается внутриутробно и в неонатальном периоде
Синдром Криглера–Найяра II типа	Аутосомно-доминантный с различной пенетрантностью	Снижение активности UGT1A1	Нет	Проявления обычно минимальны, изредка развивается ядерная желтуха
Синдром Жильбера	Аутосомно-рецессивный	Снижение активности UGT1A1	Нет	Не имеет клинического значения
Конъюгационная гипербилирубинемия				
Синдром Дабина–Джонсона	Аутосомно-рецессивный	Нарушение выведения глюкуронидов билирубина из-за мутации канальцевого белка множественной лекарственной устойчивости 2-го типа (MRP2)	Пигментные капли в цитоплазме гепатоцитов (метаболиты адреналина?)	Не имеет клинического значения
Синдром Ротора	Аутосомно-рецессивный	Снижение захвата и накопления печенью? Снижение выведения с желчью?	Нет	Не имеет клинического значения

билирубина. Единственным клиническим проявлением синдрома Криглера–Найяра II типа будет интенсивный желтый цвет кожи. Лечение фенобарбиталом, вызывающим гипертрофию эндоплазматической сети гепатоцитов, может стимулировать процесс глюкуронизации билирубина.

Синдром Жильбера — это относительно частое наследственное заболевание, проявляющееся умеренной преходящей гипербилирубинемией при отсутствии гемолиза и заболеваний печени. Синдром наблюдается у 3–10% населения США. При этом синдроме активность фермента UGT1A1 составляет ≈ 30% нормы, что выше активности фермента при синдроме Криглера–Найяра. В большинстве наблюдений синдром Жильбера ассоциируется с гомозиготной мутацией по типу вставки двух дополнительных оснований в 5′-промоторном участке гена *UGT1*, снижающей транскрипцию. Умеренная гипербилирубинемия может оставаться нераспознанной в течение многих лет и не приводить к функциональным нарушениям. Обычно манифестация синдрома в подростковом возрасте и у взрослых связана со стрессом, вызванным, например, интеркуррентным заболеванием, интенсивной физической нагрузкой или голоданием. Синдром Жильбера не имеет клинического значения, за исключением тревоги и беспокойства, которые вполне обоснованно испытывают лица, им страдающие. Однако следует отметить, что при синдроме Жильбера могут усиливаться побочные эффекты лекарственных средств, в метаболизме которых участвует фермент UGT1A1.

Синдром Дабина–Джонсона — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся хронической конъюгационной гипербилирубинемией, не имеющей клинического значения. Причина этого синдрома — дефект выведения гепатоцитами глюкуронидов билирубина через мембрану канальца. Молекулярную основу синдрома составляет отсутствие канальцевого белка множественной лекарственной устойчивости 2-го типа, ответственного за транспорт глюкуронидов билирубина и связанных с ним органических анионов в желчь [16]. Печень при синдроме Дабина–Джонсона имеет темный цвет из-за содержащихся в цитоплазме гепатоцитов крупных пигментных гранул (рис. 18.5). При электронной микроскопии установлено, что пигмент находится в лизосомах и, вероятно, состоит из полимерных соединений метаболитов адреналина. В остальном печень абсолютно нормальна. Хроническая или рецидивирующая желтуха меняющейся интенсивности — единственный симптом заболевания.

Синдром Ротора — редкая форма бессимптомной конъюгационной гипербилирубинемии, обусловленная множественными дефектами систем захвата и

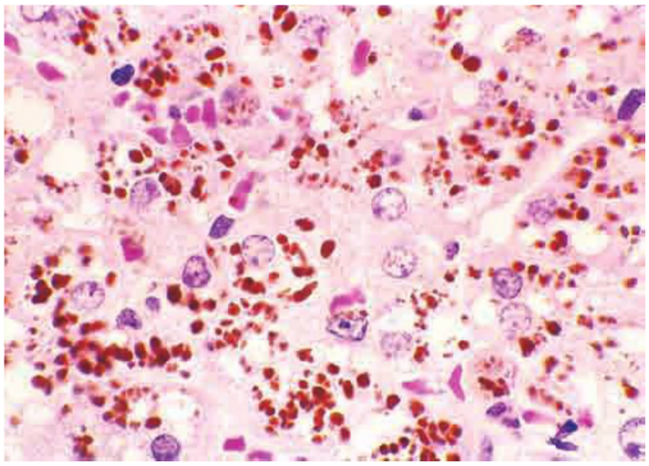


РИС. 18.5 Синдром Дабина–Джонсона. Большое количество пигментных гранул в гепатоцитах.

выведения билирубиновых пигментов гепатоцитами. Молекулярная основа синдрома неизвестна, морфологические изменения в печени отсутствуют. Как и в случае синдрома Дабина–Джонсона, единственным симптомом является желтуха.

Холестаз

Холестаз — это патологическое состояние, вызванное нарушением образования и оттока желчи и приводящее к накоплению желчных пигментов в паренхиме печени [17]. Причиной холестаза может быть внутрипеченочная или внепеченочная обструкция желчных путей либо нарушение выведения желчи гепатоцитами. Холестаз может проявляться желтухой, зудом, кожными ксантомами (локальными скоплениями холестерина) или симптомами, связанными с нарушением всасывания в тонкой кишке, включая дефицит питательных веществ и жирорастворимых витаминов A, D или K. Типичным лабораторным признаком холестаза является повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы — ферментов, расположенных на апикальной мембране гепатоцитов и эпителиоцитов желчных протоков.

Морфология. Морфологические признаки холестаза зависят от причины заболевания, продолжительности и тяжести. Общим для обструктивного и необструктивного холестаза является накопление в паренхиме печени желчных пигментов (рис. 18.6, 18.7). В просвете желчных канальцев видны вытянутые зеленовато-коричневые желчные пробки (*см.* рис. 18.7Б). При разрыве канальца из его просвета выходит желчь, которую быстро фагоцитируют клетки Купфера. Желчный пигмент также накапливается в гепатоцитах в виде капелек (*мелкокапельная дегенерация гепатоцитов*).

Обструкция желчевыводящих путей, как внепеченочная, так и внутрипеченочная, приводит к растяжению вышележащих протоков и проточков желчью. В результате застоя желчи и повышения давления в протоковой системе происходят пролиферация эпителия желчных протоков и образование петель и дупликатур протоков и проточков в портальных трактах. Проточки реабсорбируют выделяемые желчные кислоты, предохраняя нижележащие желчные пути от токсического детергентного воздействия. Другими гистологическими признаками холестаза являются отек портальных трактов и инфильтрация нейтрофилами ткани печени вокруг желчных протоков. Длительный обструктивный холестаз приводит не только к мелкокапельной дегенерации гепатоцитов, но и к очаговому их разрушению детергентами. В результате образуются «озера желчи», заполненные клеточным детритом и желчными пигментами. Неразрешающаяся обструкция желчных путей ведет к фиброзу портальных трактов и в конце концов к билиарному циррозу печени.

Если внепеченочную обструкцию желчевыводящих путей часто устраняют хирургически, то холестаз, связанный с патологией внутрипеченочных желчных протоков или неспособностью гепатоцитов выводить желчь (обозначают собирательным термином «внутрипеченочный холестаз»), не поддается хирургической коррекции (за исключением трансплантации печени). Более того, операция может ухудшить состояние пациента. Это и обусловливает важность быстрой и правильной диагностики с установлением причины желтухи и холестаза.

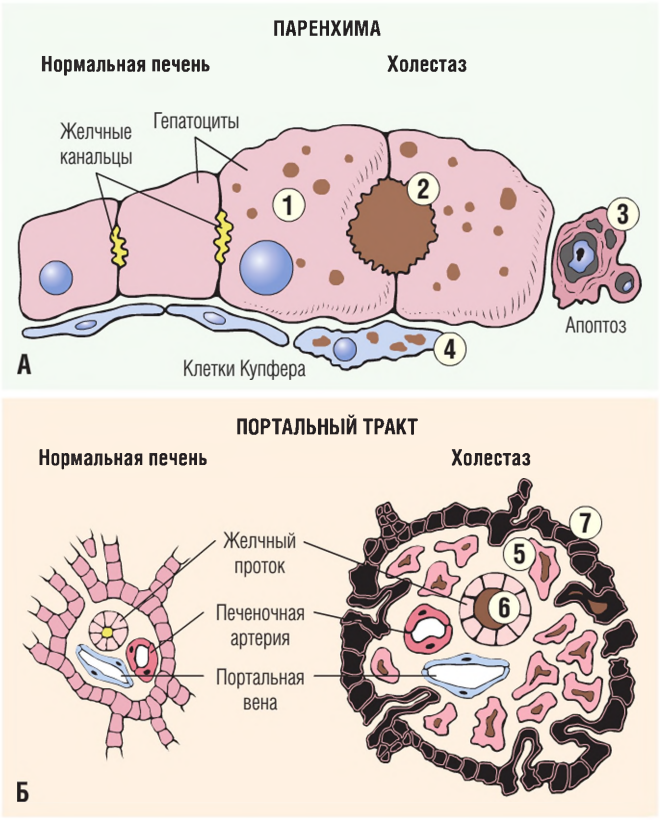


РИС. 18.6 Морфологические признаки холестаза по сравнению с нормальной печенью. **(А)** При холестазе гепатоциты увеличены в размерах (1), а просвет желчных канальцев расширен (2). Могут наблюдаться апоптоз гепатоцитов (3), а также клетки Купфера (4), часто содержащие желчные пигменты. **(Б)** В портальных трактах выше зоны обструкции отмечаются пролиферация желчных протоков (5), отек, задержка желчи (6) и воспалительная инфильтрация нейтрофилами (не показана). Близлежащие гепатоциты (7) набухают и подвергаются дегенеративным изменениям.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз. Гетерогенную группу аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, проявляющихся холестазом, называют *прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом* (ПСВХ) [17]. ПСВХ 1-го типа (ПСВХ-1) (*болезнь Байлера*), 2-го типа (ПСВХ-2) и 3-го типа (ПСВХ-3) вызваны мутациями трех разных генов. Фенотипически ПСВХ-1 и ПСВХ-2 сходны, что проявляется нормальной или незначительно измененной активностью γ-глутамилтранспептидазы и отсутствием пролиферации желчных канальцев в портальных трактах.

ПСВХ-1 характеризуется развивающимися у грудных детей холестазом и сильным зудом, связанным с высокой концентрацией желчных кислот в плазме. Заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к печеночной недостаточности до наступления совершеннолетия. Генетическим дефектом обычно является мутация гена *ATP8B1* на хромосоме 18q21, что приводит к нарушению выделения желчи (механизм неиз-

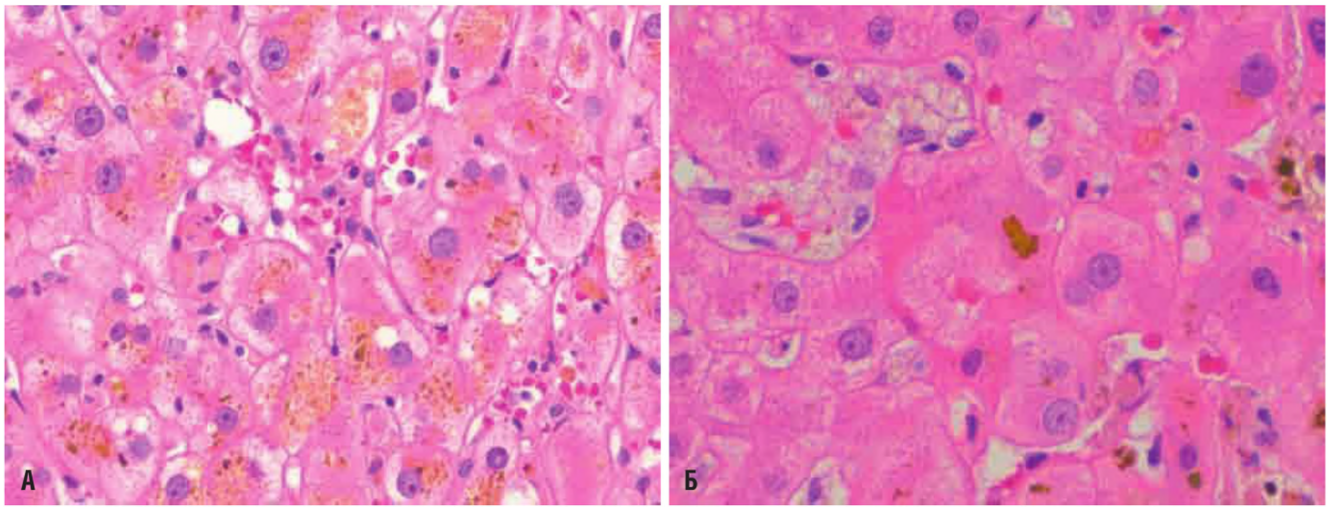


РИС. 18.7 Гистологическая картина холестаза. **(А)** Внутриклеточный холестаз: наличие желчных пигментов в цитоплазме гепатоцитов. **(Б)** Желчная пробка в просвете расширенного желчного канальца.

вестен) [18]. При умеренном ПСВХ-1, называемом *доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом*, в течение всей жизни пациента наблюдаются перемежающиеся приступы холестаза, не прогрессирующие в хроническое заболевание печени.

ПСВХ-2 вызывают мутации гепатоцитарной канальцевой помпы солей желчных кислот (синтез которой кодирует ген *ABCB11*) — представителя семейства АТФ-связывающих кассетных транспортных белков (ABC-транспортеров) [19]. Мутации гена *ABCB11* обусловливают выраженное нарушение секреции солей желчных кислот в желчь. Клинически заболевание проявляется сильным зудом и задержкой роста и в течение первых 10 лет жизни прогрессирует до цирроза печени. Также у пациентов повышен риск развития холангиокарциномы.

К ПСВХ-3 приводят мутации гена *ABCB4*, а само заболевание проявляется холестазом с высокой концентрацией γ-глутамилтранспептидазы в плазме [20]. Белок MDR3, кодируемый геном *ABCB4*, — это специфический для печени канальцевый транспортный белок. У лиц, страдающих ПСВХ-3, фосфатидилхолин в желчь не выделяется и отсутствует на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчных протоков, что приводит к потере устойчивости клеток к детергентному воздействию желчных кислот и к последующему разрушению. γ-Глутамилтранспептидаза из разрушенных клеток поступает в кровь.

Инфекционные заболевания печени

В клинической практике гепатолога преобладают воспалительные заболевания печени. Во многом это обусловлено тем, что практически любое повреждающее воздействие на печень может привести к гибели гепатоцитов и развитию воспалительной реакции, а частично связано с тем, что воспалительные заболевания часто имеют длительное течение. Воспалительные заболевания печени чаще всего вызваны вирусами.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

Поражение печени наблюдается при следующих системных вирусных заболеваниях: (1) *инфекционном мононуклеозе*, острая фаза которого может сопровождаться легким гепатитом; (2) *цитомегаловирусной инфекции*, особенно у новорожденных или иммунокомпрометированных пациентов; (3) *желтой лихорадке*, которая является основной причиной гепатита в тропических странах. Изредка у детей и иммунокомпрометированных пациентов поражение печени может развиться при краснухе, аденовирусной, герпес-вирусной и энтеровирусной инфекциях. Однако в большинстве случаев термин «вирусный гепатит» используют для обозначения инфекционного поражения печени, вызванного группой гепатотропных вирусов (вирусов гепатита A, B, C, D и E), которые обладают высокой аффинностью к клеткам печени (табл. 18.4). Вначале будут описаны основные признаки каждого гепатотропного вируса, а затем — клинико-патологические характеристики острого и хронического вирусных гепатитов.

Вирус гепатита А

HAV вызывает прогностически благоприятное, самопроизвольно проходящее заболевание с инкубационным периодом 3–6 нед. HAV не вызывает хронический гепатит и не сопровождается вирусоносительством, а также крайне редко является причиной молниеносного гепатита, в связи с чем смертность от HAV-инфекции составляет ≈ 0,1%. HAV распространен повсеместно и является возбудителем эндемичного заболевания в странах с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями, у многих жителей которых уже к 10-летнему возрасту определяются антитела к HAV. Заболевание обычно протекает в легкой форме или вообще бессимптомно, редко наблюдается у взрослых. В развитых странах количество лиц, серопозитивных по антителам к HAV (признак предшествующего контакта с вирусом), увеличивается с возрастом и в воз-

ТАБЛИЦА 18.4 Вирусы гепатита

Вирус	Гепатит A	Гепатит B	Гепатит C	Гепатит D	Гепатит E
Тип	оцРНК	Частично дцДНК	оцРНК	Кольцевая дефективная оцРНК	оцРНК
Род/семейство	Гепатовирус, семейство пикорнавирусов	Гепаднавирус	Флавивирус	Субвирусная частица из семейства дельта-вирусов	Калицивирус
Путь передачи	Фекально-оральный	Парентеральный, половой, перинатальный	Парентеральный, интраназальный (употребление кокаина является фактором риска)	Парентеральный	Фекально-оральный
Средняя продолжительность инкубационного периода	2–4 нед	1–4 мес	7–8 нед	Как у HBV	4–5 нед
Частота хронического заболевания печени	Никогда	10%	≈ 80%	5% при коинфекции, ≤ 70% при суперинфекции	Никогда
Диагностика	Определение IgM в сыворотке крови	Определение HBsAg или антител к HBcAg	ПЦР для определения РНК HCV; 3-е поколение ELISA для определения антител	Определение антител классов IgM и IgG, выявление РНК HDV в сыворотке крови, HDAg в печени	ПЦР для определения РНК HEV; определение антител классов IgM и IgG в сыворотке крови

ELISA — твердофазный иммуноферментный анализ; HBcAg — коровый антиген вируса гепатита B; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; HDAg — антиген вируса гепатита D; HDV — вирус гепатита D; HEV — вирус гепатита E; Ig — иммуноглобулин; дцДНК — двухцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота; оцРНК — одноцепочечная рибонуклеиновая кислота; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота.

[Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.]

растной группе 50 лет достигает 50%. В этой популяции острый гепатит, вызванный HAV, обычно проявляется спорадической лихорадкой. У заболевших появляются неспецифические симптомы, такие как недомогание и потеря аппетита, достаточно часто развивается желтуха. В целом HAV является причиной ≈ 25% острых гепатитов в мире, а в США ежегодно регистрируют 30–50 тыс. новых случаев этого заболевания.

HAV, открытый в 1973 г., представляет собой небольшой безоболочечный пикорнавирус из рода *Hepatovirus*, имеющий одноцепочечную РНК, которая содержит все его гены. Вирус можно культивировать *in vitro*. Капсид HAV представляет собой икосаэдр (двадцатигранник) диаметром 27 нм. Рецептором для HAV является HAVcr-1 — внутримембранный муциноподобный гликопротеин I, содержащий 451 аминокислотную последовательность, физиологическая функция которого неизвестна [21]. Инфицирование HAV происходит при употреблении зараженной воды или пищи, при этом вирус присутствует в фекалиях за 2–3 нед до и в течение 1 нед после развития желтухи. Таким образом, большинство заражений происходит после тесного контакта с инфицированным человеком или в результате фекально-орального пути передачи возбудителя в течение указанного периода времени, что объясняет вспышки заболевания в школах и детских садах и эпидемии в густонаселенных областях с антисанитарными условиями. HAV также может обнаруживаться в сыворотке крови и слюне. Поскольку при вирусном гепатите A виремия кратковременна, гематогенная передача HAV отмечается крайне редко, поэтому скрининг донорской крови на этот вирус не проводят. В развитых странах спорадические случаи данного заболевания могут быть связаны с употреблением в пищу сырых или обработанных паром устриц, мидий и других моллюсков, в которых может накапливаться вирус, попавший в морскую воду с нечистотами. Инфицированные работники пищевой промышленности также могут быть источником вспышек вирусного гепатита A. HAV не обладает прямым цитопатическим действием. В повреждении печени при HAV-инфекции ключевую роль играет система клеточного иммунитета, особенно Т-лимфоциты CD8+ [22].

Специфические антитела к HAV, относящиеся к классу IgM, появляются в крови одновременно с первыми симптомами, выступая в роли достоверных маркеров острой инфекции (рис. 18.8). Об окончании выделения вируса с фекалиями свидетельствует повышение титра IgM. Уровень IgM обычно снижается в течение нескольких месяцев; позднее их сменяют антитела класса IgG. Последние циркулируют годами, возможно, обеспечивая пожизненный иммунитет ко

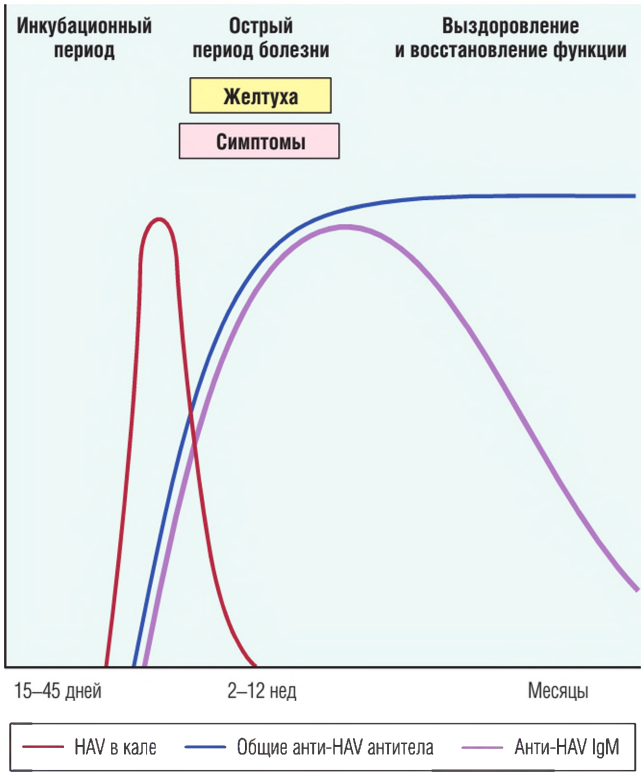


РИС. 18.8 Порядок появления серологических маркеров при остром вирусном гепатите А. HAV — вирус гепатита А; Ig — иммуноглобулин.

всем штаммам HAV. До сих пор отсутствуют тест-системы для определения анти-HAV IgG, но об их наличии косвенно свидетельствует разница между количеством общих анти-HAV антител и количеством анти-HAV IgM. Вакцинация против HAV, ставшая общедоступной с 1992 г., является эффективным способом профилактики инфицирования [23].

Вирус гепатита В

HBV может вызывать: (1) острый гепатит с последующим выздоровлением и элиминацией вируса; (2) непрогрессирующий хронический гепатит; (3) прогрессирующий хронический гепатит с исходом в цирроз печени; (4) молниеносный гепатит с массивными некрозами печени; (5) бессимптомное носительство. HBV-индуцированная хроническая болезнь печени предшествует ГЦК [24]. Частота различных клинических исходов при инфицировании HBV представлена на рис. 18.9.

Заболевания печени, возникающие в результате инфицирования HBV, представляют собой серьезную общемировую проблему. Около 30% населения земного шара (≈ 2 млрд человек) инфицированы HBV, при этом 400 млн человек имеют хроническое заболевание. 75% из них проживают в Азии и странах западного побережья Тихоокеанского бассейна. Частота хронического гепатита В в мире варьирует от высокой (> 8%) в Африке, Азии и странах западного побережья Тихоокеанского бассейна до средней (2–7%) в странах Южной и Восточной Европы и низкой (< 2%) в Западной Европе, Северной Америке и Австралии.

Далее будет показано, что частота вирусоносительства обусловлена возрастом инфицирования: наибольшая — при перинатальном инфицировании и наименьшая — в случае инфицирования взрослых. В США частота HBV-инфекции стремительно увеличивается. В настоящее время ежегодно выявляют 46 тыс. новых случаев заболевания вирусным гепатитом В, при этом 5000 наблюдений — острая симптомная форма.

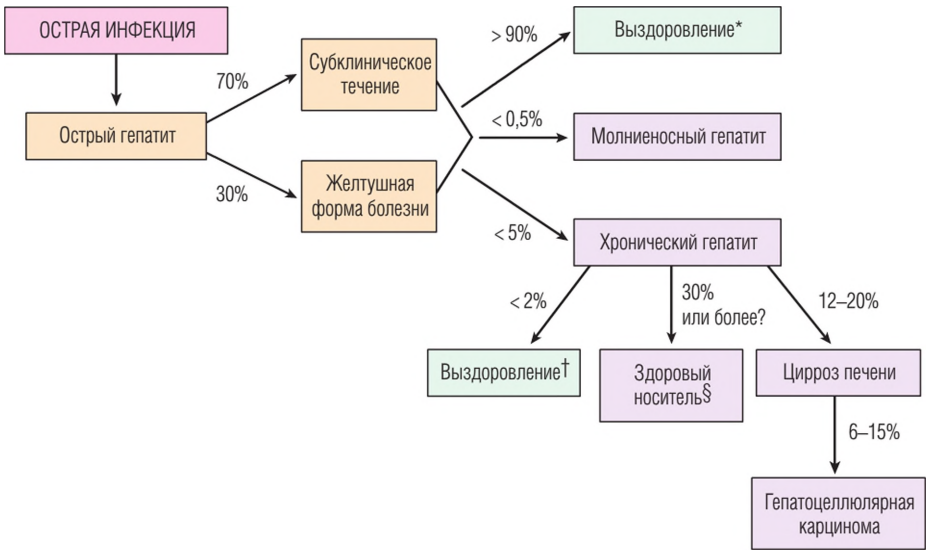


РИС. 18.9 Потенциальные исходы инфицирования HBV у взрослых и приблизительная частота в США.

* Выздоровление означает полное выздоровление, а также латентную инфекцию с сохранением Т-клеточного ответа.

† Выздоровление означает отрицательный результат исследования на HBsAg.

§ Состояние устанавливают при положительном HBsAg > 6 мес, отрицательном HBeAg, ДНК HBV < 10^5 копий/мл в сыворотке крови, постоянных нормальных уровнях АСТ и АЛТ, отсутствии выраженного воспаления и некроза в биоптатах печени.

Путь передачи HBV зависит от географического региона. Так, в областях с высокой распространенностью HBV в 90% случаев отмечают вертикальный путь передачи вируса (во время родов). В регионах с умеренной распространенностью основным путем передачи является горизонтальный (при контакте с больным), особенно в раннем детском возрасте. В областях с низкой распространенностью, таких как США, вирус в основном передается при незащищенных гетеросексуальных или гомосексуальных половых контактах и внутривенном введении наркотических препаратов (при совместном использовании игл и шприцев). Доля распространения инфекции при переливании крови в последние годы значительно сократилась благодаря скринингу донорской крови и доноров на HBsAg, а также отказу от оплачиваемого донорства крови.

Инфекция, вызванная HBV, характеризуется длительным инкубационным периодом (4–26 нед). В отличие от HAV, HBV определяется в крови как до активной фазы острого и хронического гепатитов, так и во время нее. В США острая HBV-инфекция наблюдается преимущественно у взрослых. У ≈ 70% лиц заболевание течет бессимптомно или с незначительными симптомами, а желтухи нет. У ≈ 30% присутствуют неспецифические общие симптомы: отсутствие аппетита, лихорадка, желтуха и боль в правом верхнем квадранте живота. Почти во всех случаях инфекция самокупируется и вирус элиминируется без лечения. Хроническое заболевание редко развивается у взрослых в неэндемичных регионах. Молниеносный гепатит также не распространен (0,1–0,5%).

Впервые связь между HBV и развитием гепатита была установлена в 1960-х гг., когда был открыт австралийский антиген (более известный как HBsAg) [25]. Вирус является членом семейства ДНК-вирусов *Hepadnaviridae*, вызывающих гепатит у многих видов животных. HBV имеет 8 генотипов, распределенных географически особым образом. Зрелый вирион HBV представляет собой сферическую, диаметром 42 нм, двухслойную частицу Дейна, внешняя оболочка которой состоит из белков, липидов и углеводов и окружает электронно-плотное, слегка гексагональное ядро диаметром 28 нм. Геном HBV представлен частично циркулярной двухцепочечной молекулой ДНК, состоящей из 3200 нуклеотидов (рис. 18.10).

Геном HBV имеет 4 открытые рамки считывания, кодирующие [26]:

- нуклеокапсидный коровый белок (HBcAg, или сердцевинный белок, кор-антиген HBV) и длинный полипептидный транскрипт с прекоровым и коровым участками, обозначаемый как HBeAg (антиген «е» HBV). Прекоровый участок обеспечивает секрецию полипептида HBeAg в кровь, тогда как HBcAg остается в гепатоцитах для сборки полного вириона;
- гликопротеины оболочки (HBsAg, или поверхностный антиген HBV), которые представлены тремя родственными белками: крупным HBsAg (содержит участки пре-S1, пре-S2 и S), средним HBsAg (содержит участки пре-S2 и S) и малым HBsAg (содержит только участок S). Инфицированные гепатоциты способны синтезировать и секретировать большое количество не обладающих инфекционностью поверхностных белков (главным образом малых HBsAg);
- полимеразу, которая действует и как ДНК-полимераза, и как обратная транскриптаза. Репликация генома вируса происходит через матрицу промежуточной РНК в процессе уникального репликационного цикла: ДНК ≈ РНК ≈ ДНК;
- белок HBx, который необходим для репликации вируса и может действовать как активатор транскрипции вирусных генов и большого числа генов организма-хозяина. Этот белок играет определенную роль в патогенезе рака печени при инфицировании HBV.

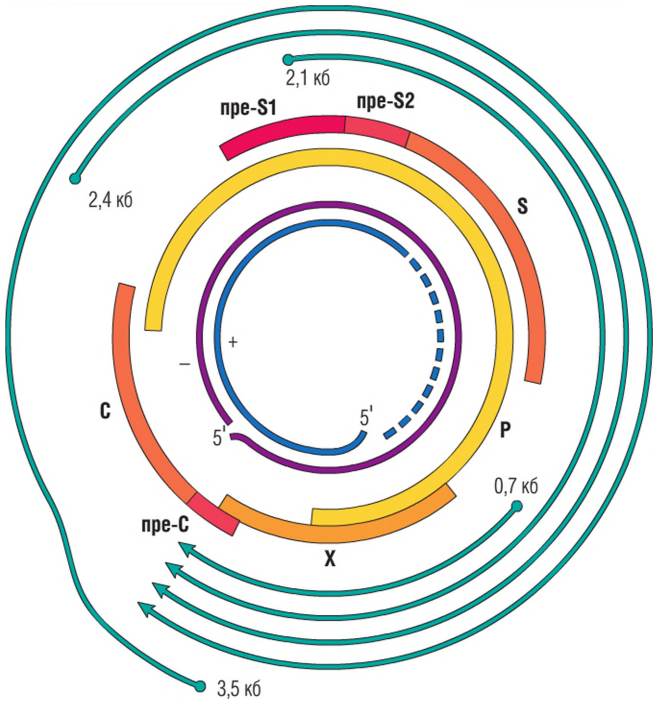


РИС. 18.10 Схематическое изображение структуры генома и транскрипционных участков вириона гепатита В. Две внутренние линии — две цепочки ДНК вириона: положительная (+) и отрицательная (–). Широкие линии обозначают пептиды, образованные вирионом: P, X, пре-C, C, пре-S1, пре-S2 и S. Наружные линии — копии мРНК вириона.

При естественном течении заболевания могут определяться следующие сывороточные маркеры (рис. 18.11):

- *HBsAg*. Появляется до развития симптомов, достигает пика во время развернутой картины заболевания, затем в течение 3–6 мес его уровень постепенно снижается, после чего этот антиген не определяется;
- *анти-HBs антитела*. Не выявляются вплоть до конца острого периода заболевания и обычно не определяются в течение нескольких недель или даже месяцев после исчезновения HBsAg. Анти-HBs антитела могут персистировать всю жизнь,

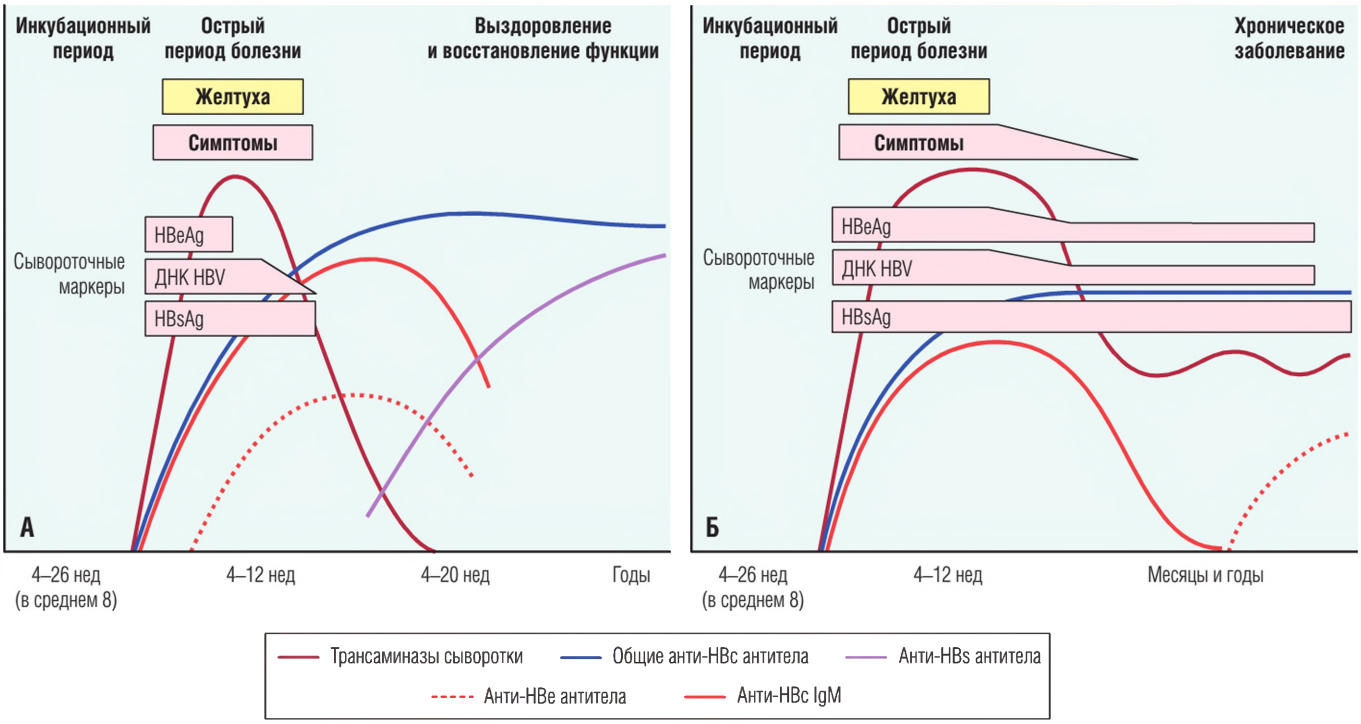


РИС. 18.11 Порядок появления серологических маркеров вирусного гепатита В, указывающих на острую инфекцию с выздоровлением **(А)** и прогрессирование в хроническую инфекцию **(Б)**. HBV — вирус гепатита В; Ig — иммуноглобулин; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

обеспечивая защиту организма. Это является основой стратегии вакцинации с использованием неинфекционного HBsAg;

- *HBeAg, ДНК HBV* и *ДНК-полимераза*. Появляются в сыворотке вскоре после появления HBsAg и указывают на активную репликацию вируса. Персистирование HBeAg является важным показателем продолжающейся репликации вируса, инфекционности и риска развития хронического гепатита. Появление анти-HBe антител означает, что острая инфекция достигла своего пика и идет на убыль;
- *анти-HBc IgM*. Начинают определяться в сыворотке крови незадолго до развития симптомов, одновременно с повышением уровня трансаминаз (что указывает на разрушение гепатоцитов). По истечении нескольких месяцев анти-HBc IgM замещаются анти-HBc IgG. Как и в случае с анти-HAV антителами, отсутствует прямой метод, выявляющий анти-HBc IgG, но их наличие подразумевается, когда снижается уровень анти-HBc IgM при подъеме общего уровня анти-HBc антител.

Иногда возникают мутантные цепи HBV, которые не продуцируют HBeAg, но обеспечивают полноценную репликацию вируса, что подтверждается экспрессией HBcAg. У таких пациентов уровень HBeAg может быть низким или антиген может вообще не определяться, несмотря на наличие в организме вирусов. Еще одна опасная особенность эволюции инфекции — появление мутантных форм вируса, которые не связываются с нейтрализующими их моноклональными антителами к классическим антигенным детерминантам вириона, реплицирующимися при наличии поствакцинального иммунитета. Например, в одном таком вирусном мутанте замещается аминокислота аргинин в 145-м положении HBsAg на глицин, что значительно затрудняет распознавание HBsAg антителами к HBsAg.

Недавние исследования показали, что, несмотря на самокупирование острой HBV-инфекции, в крови некоторых лиц, имеющих анти-HBe антитела, можно определить методом ПЦР очень низкий уровень ДНК HBV (известно, что ДНК HBV может персистировать в течение многих лет). При этом неясно, какова природа этого вирусного материала: является ли он фрагментом вируса или заразным либо незаразным вирусом.

Иммунный ответ организма на внедрение вируса является главным и решающим фактором исхода заболевания [27]. Механизмы врожденного иммунитета защищают организм во время начальной фазы инфекции, а выраженный ответ вирус-специфических Т-клеток CD4+ и CD8+, продуцирующих IFN-γ, сочетается с разрешением острой инфекции. Есть основания полагать, что HBV не повреждает печень непосредственно, поскольку у многих хронических больных в гепатоцитах есть вирионы, однако признаки повреждения клеток печени отсутствуют. Считается, что повреждение гепатоцитов происходит вторично в результате воздействия цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ на инфицированные клетки.

Развитие гепатита В можно предотвратить путем вакцинации и скрининга донорской крови, органов и тканей. Вакцину изготавливают из очищенного HbsAg,

вырабатываемого дрожжевыми грибами. Вакцинация способствует развитию защитного иммунного ответа в виде выработки анти-HBs антител у 95% новорожденных, детей и подростков. Всеобщая вакцинация имела большой успех в Тайване и Гамбии, но, к сожалению, ее не проводят во всех странах.

Вирус гепатита С

HCV является основной причиной заболевания печени во всем мире: им инфицированы ≈ 170 млн человек. Около 4,1 млн американцев (1,6% всего населения США) имеют хроническую HCV-инфекцию. HCV — самая частая хроническая, передающаяся парентеральным путем инфекция, которую выявляют у ≈ 50% американцев с хроническими заболеваниями печени. Стоит отметить, что с середины 1980-х гг. инфицирование HCV достигло своего пика и составило более 230 тыс. новых случаев. В настоящее время отмечается снижение инфицирования до 19 тыс. новых случаев в год. Такое снижение прежде всего является результатом значительного уменьшения случаев заражения при переливании крови благодаря широкому распространению скрининга донорской крови на HCV. Тем не менее количество пациентов с хронической HCV-инфекцией продолжает увеличиваться вследствие пожизненной персистенции вируса. В отличие от HBV-инфекции заболевание прогрессирует в хроническое у большинства HCV-инфицированных лиц, а цирроз печени развивается у 20–30% пациентов с хронической HCV-инфекцией. HCV — основная причина хронических заболеваний печени в США и наиболее частое показание к трансплантации печени.

Согласно данным USA Centers for Disease Control за 2008 г., наиболее частыми установленными факторами риска инфицирования HCV являются:

- внутривенное введение наркотиков (54%);
- многочисленные половые партнеры (36%);
- хирургические вмешательства в течение последних 6 мес (16%);
- повреждения острыми предметами (иглами и т.д.) (10%);
- неоднократные контакты с HCV-инфицированными лицами (10%);
- трудовая деятельность в сфере медицины и стоматологии (1,5%).

В 32% случаев факторы риска инфицирования не были установлены.

В настоящее время в США число случаев передачи HCV при переливании крови приближается к нулю, но риск инфицирования HCV при уколе иглой в ≈ 6 раз выше, чем для ВИЧ (1,8% vs 0,3%). У детей основным путем инфицирования является перинатальный, однако частота его ниже, чем при HBV (6% vs 20%). Следует отметить, что у одного пациента может быть несколько факторов риска, тогда суммарный риск инфицирования для него будет превышать 100%.

HCV, открытый в 1989 г., является членом семейства *Flaviviridae*. Это небольшой, состоящий из одноцепочечной РНК оболочечный вирус с геномом размером 9,6 кб, который кодирует один полипротеин с одной открытой рамкой считывания, впоследствии превращающийся в функциональные белки (рис. 18.12). Далее кратко опишем структуру генома HCV, т.к. ее знание является основой понимания патогенеза гепатита С.

5′-концевой участок генома кодирует высококонсервативный нуклеокапсидный коровый белок, за которым следуют белки оболочки E_1 и E_2. В последовательности E_2 есть 2 гипервариабельных региона — HVR1 и HVR2. Следующий за ними белок p7, вероятно, функционирует как ионный канал. По направлению к 3′-концевому участку расположены 6 менее консервативных неструктурных белков: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. NS5B является вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой. 3′-концевая последовательность обеих (положительной и отрицательной) цепочек РНК функционирует в *цис*-положении, что необходимо для репликации вируса. Вторичная структура и протеинсвязывающие свойства этих высококонсервативных нетранслируемых участков способствуют синтезу РНК HCV и обеспечивают стабильность генома путем связывания различных белков организма-хозяина и вируса.

Вследствие низкой точности транскрипции NS5B HCV является внутренне нестабильным, что приводит к появлению множества его генотипов и подтипов. Действительно, в организме инфицированного HCV человека циркулирует популяция дивергентных, но близкородственных вариантов вируса (*квазитипы*) [28].

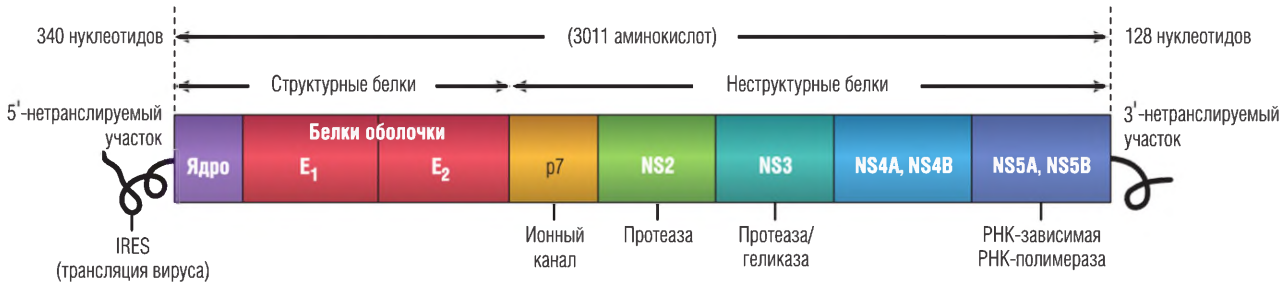


РИС. 18.12 Схематичное изображение генома вируса гепатита С. HCV является вирусом с положительной цепочкой РНК, содержащей два нетранслируемых участка на 5′- и 3′-концах. Вирус кодирует один полипептид, который дает начало множеству вирусных белков. IRES — Internal Ribosome Entry Site; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Со временем у одного пациента можно определить множество квазитипов, являющихся производными оригинального штамма HCV, который инфицировал человека изначально. Белок оболочки E_2 представляет собой мишень для большинства анти-HCV антител, но также является производным самого вариабельного участка вирусного генома, что приводит к образованию штаммов вируса, на которые не действуют нейтрализующие антитела. Такая нестабильность генома и антигенная вариабельность — серьезные препятствия для разработки вакцины против HCV. Высокие титры анти-HCV IgG, определяемые после перенесения активной инфекции, не свидетельствуют о наличии эффективного иммунитета. Именно поэтому характерным признаком HCV-инфекции служат вторичные повреждения печени в результате реактивации предшествующей инфекции или появления нового эндогенного мутантного штамма.

Инкубационный период вирусного гепатита С варьирует от 2 до 26 нед, в среднем составляя 6–12 нед. Практически у 85% пациентов острая инфекция протекает бессимптомно и часто не диагностируется. РНК HCV определяется в крови на 1–3-й неделе заболевания, что совпадает с периодом повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови. При симптомной острой HCV-инфекции анти-HCV антитела определяются только у 50–70% пациентов, у остальных анти-HCV антитела появляются через 3–6 нед после инфицирования. Клиническое течение острого вирусного гепатита С более мягкое, чем гепатита В. Изредка наблюдается тяжелое течение, неотличимое от такового при вирусных гепатитах А и В. Выраженный иммунный ответ с вовлечением Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ наблюдается при самокупировании HCV-инфекции, однако до сих пор неизвестно, почему только у небольшого количества лиц происходит полная элиминация HCV.

Персистирующая инфекция и хронический гепатит — типичные признаки хронической HCV-инфекции (острая инфекция обычно протекает бессимптомно). Персистенция вируса и хроническая форма заболевания отмечаются в 80–85% наблюдений. Цирроз печени может развиться через 5–20 лет после острой инфекции у 20–30% пациентов с персистирующей инфекцией.

Механизмы, лежащие в основе хронической HCV-инфекции, до конца не ясны, но очевидно, что вирус обладает множеством механизмов «ускользания» от антивирусного иммунитета организма-хозяина [29]. HCV может активно подавлять IFN-опосредованный антивирусный клеточный ответ на различных этапах, включая сигнальный путь с участием TLR в ответ на распознавание вирусной РНК и ингибирование рецепторов IFN, опосредующих антивирусный клеточный ответ.

При хронической HCV-инфекции РНК HCV в течение длительного времени циркулирует в крови у многих пациентов (более 90% пациентов с хроническим заболеванием), несмотря на наличие у них нейтрализующих антител (рис. 18.13). В связи с этим для оценки репликации вируса и для подтверждения диагноза «HCV-инфекция» у лиц с хроническим гепатитом следует выполнить тест на РНК HCV.

Характерным клиническим признаком хронической HCV-инфекции является периодическое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, чередующееся

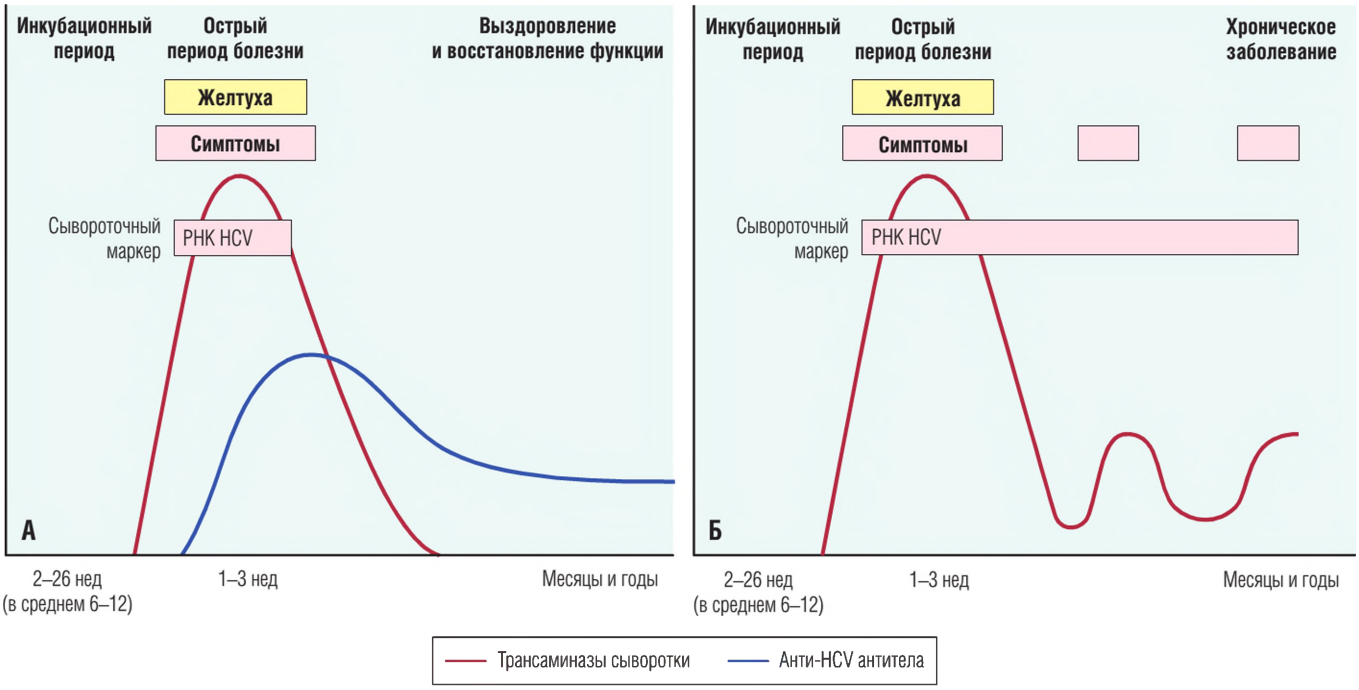


РИС. 18.13 Порядок появления серологических маркеров вирусного гепатита С (HCV). **(А)** Острая инфекция с выздоровлением. **(Б)** Прогрессирование в хроническое заболевание. РНК — рибонуклеиновая кислота.

с периодами снижения их концентрации до нормы. Молниеносная печеночная недостаточность развивается при HCV-инфекции достаточно редко.

Вирус гепатита D

Вирус гепатита D (HDV), также называемый *дельта-вирусом*, является уникальным РНК-содержащим вирусом, жизненный цикл которого зависит от HBV. Различные варианты течения инфекции определяет вид инфицирования HDV [30]:

- *острая коинфекция* развивается при инфицировании сывороткой крови, содержащей оба вируса, HDV и HBV. При этом репликация HBV должна начаться первой, чтобы образовался HBsAg, необходимый для развития вирионов HDV. Коинфекция HBV и HDV приводит к развитию острого гепатита B + D, который клинически неотличим от классического острого гепатита B и обычно является быстротекущим и самокупирующимся заболеванием. Элиминация HBV приводит и к элиминации HDV. Частота прогрессирования заболевания до хронической формы соответствует таковой при классическом остром гепатите B, однако характерна высокая частота печеночной недостаточности среди наркоманов;
- *суперинфекция* развивается в тех случаях, когда в организм носителя хронической HBV-инфекции попадает HDV. Это приводит к развитию заболевания спустя 30–50 дней. Суперинфекция HDV у носителей HBsAg может проявиться в форме тяжелого острого гепатита у ранее не распознанного носителя HBV или в форме обострения уже существующего хронического гепатита B. Хроническая HDV-инфекция развивается у 80–90% таких пациентов. Суперинфекция может иметь 2 фазы: (1) *острую* при активной репликации HDV и супрессии HBV, что сопровождается высоким уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ); (2) *хроническую*, при которой репликация HDV снижается, репликация HBV усиливается, уровень АЛТ варьирует; заболевание прогрессирует в цирроз печени или ГЦК;
- *хелпер-независимая латентная инфекция* возможна после трансплантации печени. Уже через несколько часов после трансплантации при отсутствии признаков активной HDV-инфекции или реинфекции HBV в ядрах гепатоцитов пересаженной печени может быть обнаружен HDV. Такое состояние, скорее всего, обусловлено тем, что аллотрансплантат был инфицирован HDV, а HBV был подавлен введением Ig против вируса гепатита B с целью профилактики реинфекции HBV. Во время такой латентной фазы признаки поражения печени отсутствуют. Виремия HDV и гепатит развиваются только тогда, когда HBV «ускользает» от нейтрализующего действия Ig и происходит коинфицирование трансплантата, сопровождающееся высоким уровнем репликации HBV, приводящее к активации HDV.

Во всем мире HDV инфицировано 15 млн человек (≈ 5% из 300 млн HBV-инфицированных). Распространенность инфекции в разных странах широко варьирует. Она высока в бассейне реки Амазонки и в Африке, на Ближнем Востоке и на юге Италии. От 20 до 40% носителей HBsAg имеют анти-HDV антитела, и в последние годы отмечается значительное снижение этого показателя. В США HDV практически не встречается у больных гемофилией и других лиц, которым проводят переливания крови, что связано с широким использованием скрининга донорской крови на HBV. Удивительно, но HDV-инфекция редко встречается в большой популяции носителей HBsAg в Южной Азии и Китае.

HDV, открытый в 1977 г., представляет собой двухслойную частицу размером 35 нм, которая при электронной микроскопии по строению напоминает частицу Дейна HBV. Внутренняя полипептидная последовательность, называемая антигеном вируса гепатита D или дельта-антигеном (HDAg), продуцирует HBsAg, окружающий ее в качестве оболочки. С HDAg связана небольшая кольцевидная одноцепочечная РНК, длина которой меньше генома любого известного вируса животных. Репликация вируса происходит с участием РНК-полимеразы организма-хозяина (главным образом полимеразы II типа).

Диагностика. РНК HDV определяется в крови и печени непосредственно до и в первые дни после появления симптомов острого заболевания. Анти-HDV IgM являются самым надежным маркером острой HDV-инфекции, хотя они появляются достаточно поздно и часто циркулируют в крови в течение очень короткого промежутка времени. Лучшими маркерами острой коинфекции HDV и HBV являются IgM как против HDAg, так и против HBcAg (последние указывают на инфицирование HBV). При хроническом гепатите D, развившемся при суперинфекции HDV, в сыворотке крови выявляются HBsAg, а анти-HDV антитела (IgG и IgM) присутствуют в течение нескольких месяцев или дольше. Лечение HDV-инфекции ограничено применением IFN-α [30]. Другие антивирусные препараты, используемые для лечения HBV-инфекции, оказались неэффективными. Вакцинация против HBV может также предотвращать инфицирование HDV.

Вирус гепатита E

Вирус гепатита E (HEV) представляет собой кишечную инфекцию, которая развивается главным образом у молодых людей и лиц среднего возраста после употребления зараженной воды. Спорадическое заболевание у детей наблюдается редко. HEV — типичный зооноз, резервуаром которого являются обезьяны, кошки, свиньи и собаки [31]. Эпидемические вспышки инфекции были отмечены в странах Азии, в Индии, странах Африки, расположенных южнее Сахары, и в Мексике. Спорадическое инфицирование возможно у туристов, посещающих эти регионы. На HEV-инфекцию приходится более 30–60% наблюдений спорадического острого гепатита E в Индии, что превышает частоту вирусного гепатита A. Для вирусного гепатита

Е характерна высокая летальность среди беременных женщин (20%). В большинстве наблюдений заболевание самокупируется. Вирусный гепатит Е не сопровождается развитием хронических заболеваний печени или персистирующей виремии. Инкубационный период после воздействия вируса в среднем составляет 6 нед.

HEV был открыт в 1983 г. Это безоболочечный вирус рода *Hepevirus*, состоящий из положительной цепочки РНК [31]. Вирусная частица диаметром 32–34 нм имеет РНК-содержащий геном размером ≈ 7,3 кб. Специфический антиген (HEVAg) может быть выявлен в цитоплазме гепатоцитов во время острой фазы инфекции.

Диагностика. РНК HEV и его вирионы могут быть выявлены методом ПЦР в сыворотке крови и фекалиях пациентов (соответственно) еще до появления клинических симптомов. Затем практически одновременно повышается уровень трансаминаз в сыворотке крови, развивается клиническая картина заболевания и повышается титр IgM анти-HEV антител. Симптомы болезни исчезают через 2–4 нед после ее манифестации. В течение этого времени IgM замещаются персистирующими IgG анти-HEV антителами.

Вирус гепатита G

Флавивирус, обладающий большим сходством с HCV, был клонирован в 1995 г. и назван вирусом гепатита G (HGV; другое название — GBV-C). HGV передается с зараженной кровью или препаратами крови, а также при половых контактах. HGV имеет некорректное название, поскольку он не является гепатотропным вирусом и не вызывает повышение трансаминаз в сыворотке крови. Репликация вируса происходит в костном мозге или селезенке. Распространенность РНК HGV среди доноров в США варьирует от 1 до 4%, но в связи с тем, что HGV не вызывает заболевание у людей, донорскую кровь не исследуют на содержание этого вируса. HGV обычно коинфицирует ВИЧ-инфицированных лиц (35%). Такая двойная инфекция является своего рода защитой от развития ВИЧ-инфекции [32].

Клинико-патологические синдромы вирусных гепатитов

Инфицирование вирусами гепатита является причиной ряда клинико-патологических синдромов: (1) бессимптомной острой инфекции с выздоровлением (определяется только серологически); (2) острого гепатита с выздоровлением (желтушная или безжелтушная форма); (3) хронического гепатита (прогрессирующего или не прогрессирующего в цирроз печени); (4) молниеносного гепатита (с массивным или субмассивным некрозом печени).

Любой из гепатотропных вирусов может вызвать острую бессимптомную или симптомную инфекцию. При инфицировании HBV только у небольшого количества взрослых пациентов развивается хронический гепатит. HCV-инфекция, напротив, в большинстве наблюдений становится хронической. HAV и HEV обычно не приводят к развитию хронического гепатита. Молниеносный гепатит возникает редко и, как правило, при инфицировании HBV. Хотя HBV и HCV являются причиной хронического гепатита в абсолютном большинстве случаев, есть много других причин его развития, включая хронический алкоголизм, лекарственные препараты (например, изониазид, α-метилдопа, метотрексат), токсины, болезнь Вильсона, дефицит α_1-антитрипсина и аутоиммунные заболевания (*см.* далее). В связи с этим для постановки диагноза «вирусный гепатит» и для определения типа вируса необходимы серологические и молекулярные исследования.

Бессимптомная острая инфекция с выздоровлением. Заболевание обнаруживают случайно, а диагноз ставят на основании минимального повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови или по наличию в ней антивирусных антител (подтверждение уже перенесенной инфекции). Например, факт перенесенной в детстве HAV- или HBV-инфекции, обычно протекающей субклинически, часто подтверждается наличием анти-HAV или анти-HBV антител у взрослого.

Острый гепатит с выздоровлением. Каким бы ни был гепатотропный вирус, заболевание протекает со сходной клинической картиной из 4 фаз: (1) инкубационный период (*см.* табл. 18.4); (2) симптомная преджелтушная фаза; (3) симптомная желтушная фаза; (4) выздоровление. Пик инфекционности приходится на последние бессимптомные дни инкубационного периода и первые дни симптомной преджелтушной фазы.

Хронический гепатит. Хронический гепатит диагностируют при наличии клинических, биохимических и серологических признаков продолжающегося или рецидивирующего воспаления печени длительностью более 6 мес. Как указывалось ранее, HCV-инфекция с высокой частотой вызывает хронический гепатит, тогда как при HBV-инфекции лишь у небольшого количества больных развивается хроническое заболевание. Клинические проявления хронического гепатита очень разнообразны и не влияют на исход заболевания. У некоторых пациентов единственным симптомом является персистирующее повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Самым частым симптомом является повышенная утомляемость, реже — недомогание, потеря аппетита, крайне редко отмечаются приступы легкой желтухи. Физикальные признаки немногочисленны. Наиболее часто выявляют телеангиэктазии, ладонную эритему, умеренное увеличение печени и селезенки, болезненность печени при пальпации. Лабораторные изменения включают увеличение протромбинового времени и, в некоторых случаях, гиперглобулинемию, гипербилирубинемию и умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы. Иногда при HBV- и HCV-инфекции из-за наличия в крови циркулирующих комплексов антиген–антитело может вторично развиться заболевание иммунных комплексов в форме васкулита (подкожного или висцерального; *см.* главу 11) и гломерулонефрита (*см.* главу 20). Криоглобулинемия обнаруживается у ≈ 35% больных хроническим гепатитом С.

Серьезная клиническая проблема — развитие хронического гепатита при HBV-инфекции. Решающим фактором хронизации процесса является возраст на момент инфицирования: чем он меньше, тем выше вероятность развития хронического гепатита. Во многих эндемичных регионах основным фактором риска развития хронической HBV-инфекции служит передача вируса от матери плоду. В редких случаях пациенты полностью излечиваются от хронической HBV-инфекции [33]. Несмотря на прогресс в ее лечении, полного выздоровления достичь очень трудно. Основными задачами лечения хронического гепатита В являются замедление прогрессирования заболевания, снижение повреждающего воздействия на печень и предотвращение развития цирроза и рака печени. Главные проблемы современных схем лечения — резистентность вируса и побочные эффекты.

HCV — самая частая причина хронического вирусного гепатита. Клиническая диагностика может быть затруднена, т.к. у пациентов с хронической HCV-инфекцией симптомы обычно выражены слабо или вообще отсутствуют. Однако даже пациенты с нормальным уровнем трансаминаз имеют высокий риск развития хронического заболевания печени, поэтому любой человек с выявленной в сыворотке крови РНК HCV нуждается в наблюдении специалистов.

HCV-инфекция потенциально излечима. В настоящее время основной схемой лечения является комбинация IFN-α и рибавирина. Реакция организма на терапию зависит от генотипа вируса: у пациентов с генотипами вируса 2 или 3 лечение обычно эффективно. На стадии клинических испытаний находятся новые препараты, действующие на протеазу и полимеразу вируса.

Состояние носительства. Носителем является человек, в организме которого присутствуют патогенные микроорганизмы, но симптомы заболевания отсутствуют, однако он может быть источником инфекции.

В случае гепатотропного вируса это определение отчасти неверно, т.к. оно может быть интерпретировано следующим образом: (1) человек, в организме которого присутствует вирус, но не развивается заболевание печени; (2) наличие в организме человека вируса сочетается с непрогрессирующим повреждением печени при отсутствии симптомов заболевания или потери трудоспособности. Однако в обоих случаях, особенно в последнем, такие лица являются резервуаром инфекции.

В случае HBV-инфекции «здоровыми» носителями обычно считают лиц, у которых отсутствует HBeAg, но есть анти-HBe антитела, нормальный уровень трансаминаз, ДНК HBV отсутствует или есть в небольшом количестве, а в биоптатах печени отсутствуют выраженные воспалительные изменения и некроз (*см.* рис. 18.9).

В неэндемичных регионах, например США, менее 1% инфицированных HBV взрослых становятся носителями инфекции. Этот показатель выше среди лиц, страдающих хроническим гепатитом В (*см.* рис. 18.9). Напротив, инфицирование HBV в раннем возрасте в эндемичных регионах (страны Южной Азии, Китай и страны Африки южнее Сахары) приводит к развитию указанных двух форм носительства более чем в 90% наблюдений. Установлено, что в США HCV-инфекция протекает в форме носительства в 10–40% случаев, однако большинство исследователей судят об отсутствии поражения печени лишь по уровню трансаминаз, а не по результатам биопсии печени.

ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит. В связи с одинаковыми путями передачи вирусов в тех же популяциях с высоким риском в последнее время серьезной проблемой становится коинфицирование ВИЧ и вирусами гепатита. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов 10% также инфицированы HBV, а 30% — HCV. Хроническая HBV- и HCV-инфекция в настоящее время является основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, а болезни печени — второй по частоте причиной смерти лиц со СПИДом [34]. Очевидно, что ВИЧ-инфекция значительно утяжеляет течение болезни печени, вызванной HBV или HCV (о влиянии HBV или HCV на течение ВИЧ-инфекции данных меньше). Кроме того, у некоторых пациентов с коинфекцией HBV или HCV препараты против ВИЧ могут оказывать гепатотоксический эффект.

Морфология. Общие морфологические признаки острого и хронического вирусных гепатитов (рис. 18.14) не зависят от вида гепатотропного вируса и сходны с изменениями в печени, вызванными лекарственными препаратами или аутоиммунным воспалением. Изменения ткани печени при острой HAV-, HBV-, HCV- и HEV-инфекции сходны, как и изменения при хронических гепатитах, вызванных HBV, HCV и HBV + HDV. Лишь единичные гистологические признаки специфичны для определенного типа вируса. Так, цитоплазма гепатоцитов, пораженных HBV, имеет нежно-зернистую структуру из-за наличия в ней сферических частиц и трубочек HBsAg (матово-стекловидные гепатоциты; рис. 18.15). При HCV-инфекции в ткани печени часто определяются лимфоидные скопления в зоне портальных трактов, а также очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, которую необходимо отличать от выраженной панлобулярной мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, сопровождающей многие формы токсического гепатита (например, алкогольного гепатита).

Острый вирусный гепатит. При остром вирусном гепатите (рис. 18.16) повреждение гепатоцитов имеет форму диффузного набухания (*баллонная дистрофия гепатоцитов*), при котором цитоплазма выглядит оптически пустой и содержит только единичные эозинофильные остатки органелл. Непостоянным признаком является *холестаз* с наличием желчных пробок в канальцах и коричневой пигментацией гепатоцитов. Желчные пробки в канальцах образуются в результате отсутствия сократительной активности околоканальцевой сети актиновых микрофиламентов гепатоцитов. Отмечаются следующие типы гибели гепатоцитов:

- разрыв клеточной мембраны приводит к *некрозу гепатоцитов* в некоторых участках дольки. В этих участках возникает коллапс коллагеновой и ретикулиновой сетей синусоидов и появляются скопления макрофагов;

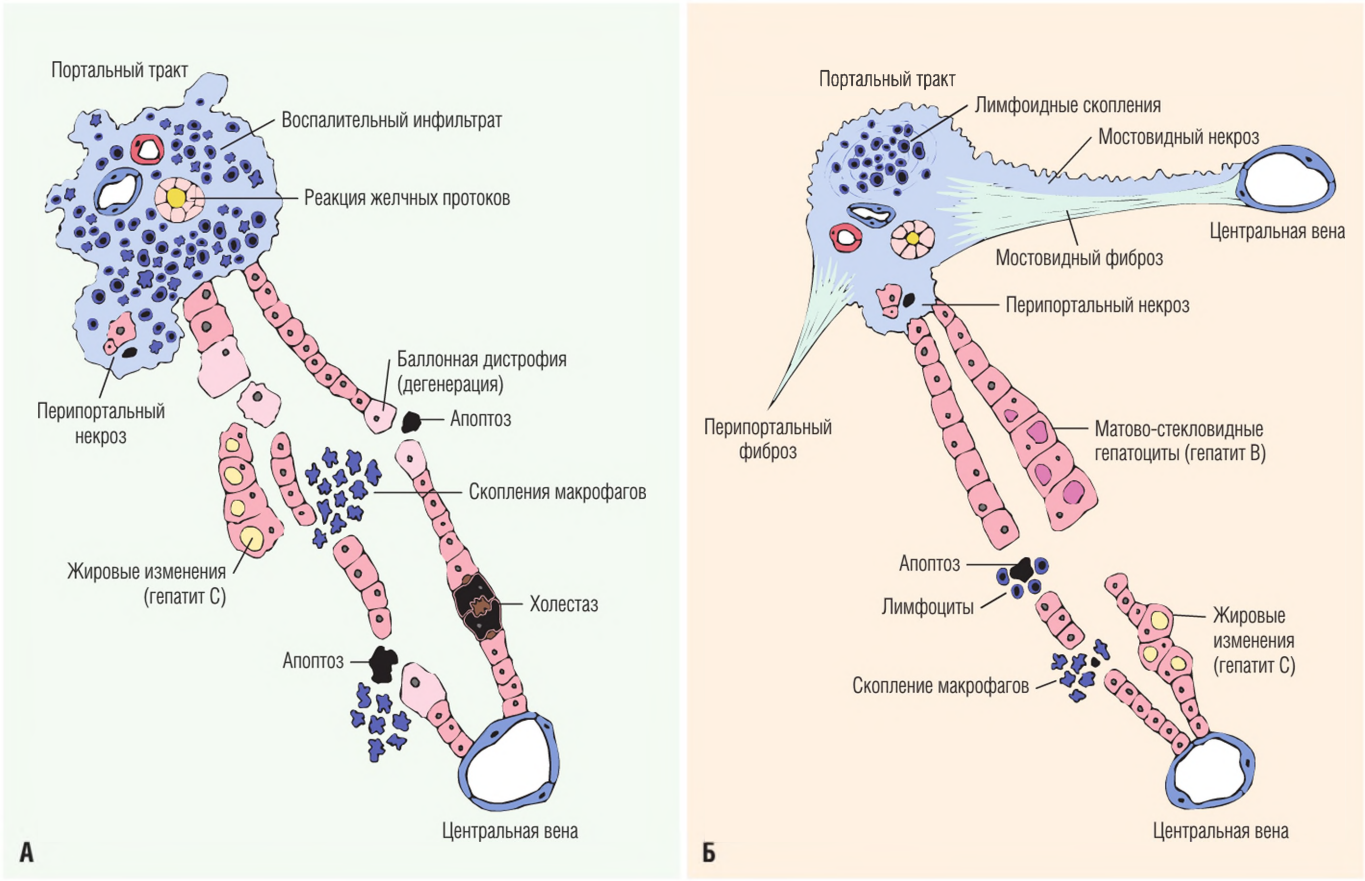


РИС. 18.14 Морфологические признаки острого **(А)** и хронического **(Б)** вирусных гепатитов. Мостовидные некроз и фиброз показаны только при хроническом гепатите, но они могут наблюдаться и при остром гепатите (не показано).

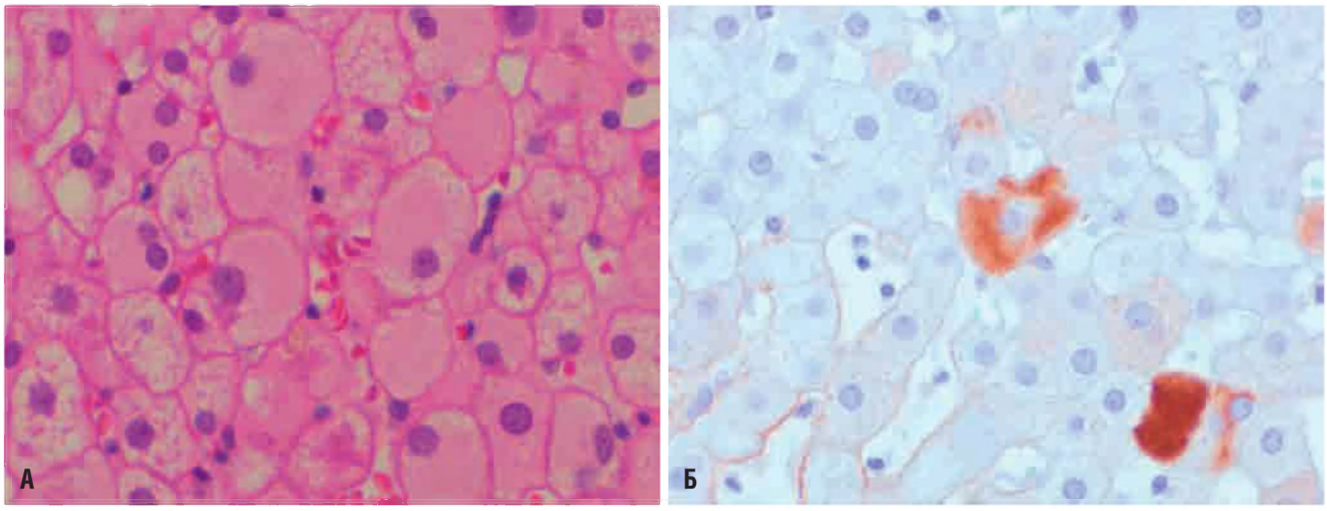


РИС. 18.15 Хроническая HBV-инфекция. **(А)** Показана диффузно-гранулярная цитоплазма матово-стекловидных гепатоцитов. **(Б)** При иммунопероксидазном окрашивании на HBsAg видны цитоплазматические включения вирусных частиц (материал того же пациента).

- *апоптоз гепатоцитов*, вызванный антивирусными эффекторными Т-клетками. Гепатоциты при апоптозе сморщиваются, становятся интенсивно эозинофильными, их ядра фрагментируются. Затем макрофаги быстро фагоцитируют эти клетки, поэтому их достаточно трудно обнаружить, даже при массивном повреждении гепатоцитов;
- при тяжелом течении острого вирусного гепатита слияние очагов некроза гепатоцитов может привести к так называемому *мостовидному некрозу*, соединя-

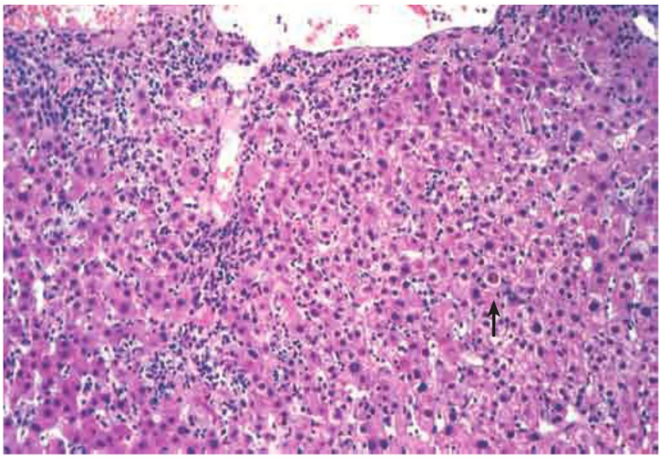


РИС. 18.16 Острый вирусный гепатит. Нарушение структуры дольки, воспалительные клетки в синусоидах и апоптоз гепатоцитов (*стрелка*).

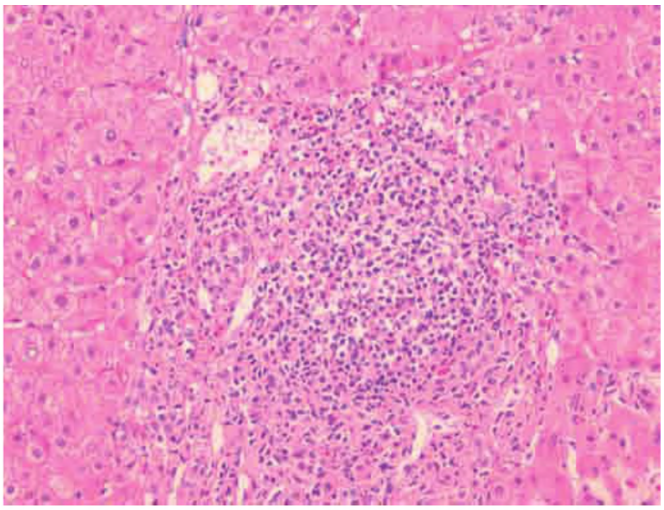


РИС. 18.17 Хронический вирусный гепатит С. Воспалительная инфильтрация и фиброз портальных трактов. Также отмечается пограничный гепатит с проникновением воспалительных клеток в прилегающую паренхиму. Видны лимфоидные скопления.

ющему порто-портальные, центрально-центральные или порто-центральные области соседних долек. Отечные и регенерирующие гепатоциты сдавливают синусоиды, при этом нарушается радиальная ориентация печеночных балок вокруг центральной вены.

Характерным и обычно хорошо выраженным признаком острого вирусного гепатита является воспаление. Происходит *гипертрофия и гиперплазия клеток Купфера*. Они часто содержат пигмент липофусцин, образующийся в результате фагоцитоза погибших гепатоцитов. В портальных трактах обычно отмечается *смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация*. Воспалительные инфильтраты могут распространяться в прилегающую паренхиму, вызывая апоптоз перипортальных гепатоцитов. Это так называемый *пограничный гепатит*, который может наблюдаться как при остром, так и при хроническом воспалении печени. Клетки каналов Геринга пролиферируют и формируют проточковые структуры на границе с паренхимой (*проточковая реакция*).

Хронический вирусный гепатит. Гистологические признаки хронического вирусного гепатита варьируют от весьма незначительных до выраженных (рис. 18.17). При легких формах гепатита воспалительная инфильтрация ограничена портальными трактами и представлена лимфоцитами, макрофагами, немногочисленными плазматическими клетками, а также одиночными нейтрофилами и эозинофилами; строение печени обычно сохранно. Однако при всех формах хронического гепатита могут выявляться участки апоптоза гепатоцитов. При хронической HCV-инфекции часто (55%) в портальных трактах определяются *лимфоидные скопления и реактивные изменения желчных протоков*, а также присутствует очаговая слабо или умеренно выраженная *крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов*. Наиболее выраженный и распространенный жировой гепатоз наблюдается при инфицировании HCV с генотипом 3. При всех формах хронического воспаления печени *пограничный гепатит* и *мостовидный некроз* между портальными трактами, а также портальными трактами и центральными венами являются признаками прогрессирующего повреждения печени.

Признаком хронического повреждения печени также является *фиброз*. Вначале фиброз отмечается только в области портальных трактов, но со временем развивается *перипортальный септальный фиброз*, сопровождающийся формированием фиброзных перемычек между портальными трактами (*мостовидный фиброз*). В клинической практике используют несколько методов оценки тяжести и прогрессирования повреждения печени при HBV- и HCV-инфекции [35]. В каждом из этих методов ключевыми являются воспаление и некроз гепатоцитов (определяют степень тяжести заболевания) и выраженность фиброза (определяет стадию заболевания).

Продолжающаяся гибель гепатоцитов и фиброз приводят к развитию *цирроза печени*. Он характеризуется наличием узелков неправильной формы, разделенных преимущественно обширными рубцами. Такой цирроз печени часто называют *постнекротическим циррозом* (рис. 18.18). Однако этот термин не является специфическим для циррозов вирусной этиологии. Им обозначают все формы цирроза, при которых в печени образуются крупные узлы неправильной формы и обшир-

РИС. 18.18 Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита. Видны широкий рубец и крупнозернистая поверхность печени.

ные рубцы. Эти цирротические изменения печени могут наблюдаться также при аутоиммунном гепатите, воздействии гепатотоксинов (тетрахлорид углерода, отравление грибами), лекарственных препаратов (ацетаминофен, α-метилдопа) и алкоголя (*см.* далее). В ≈ 20% наблюдений причину цирроза печени установить не удается, тогда его обозначают как *криптогенный цирроз*. В терминальной стадии цирроза установить причину повреждения печени часто невозможно.

Клиническое течение вирусного гепатита непредсказуемо. У некоторых пациентов могут происходить спонтанные ремиссии или наблюдаться вялое течение болезни без прогрессирования в течение многих лет. Напротив, у других пациентов отмечаются быстрое прогрессирование заболевания и развитие цирроза печени в течение нескольких лет. Главными причинами смерти при циррозе печени являются печеночная недостаточность и печеночная энцефалопатия, массивное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и ГЦК у пациентов с длительно существующей HBV-инфекцией (особенно с периода новорожденности) или HCV-инфекцией.

Молниеносный гепатит. Печеночную недостаточность, прогрессирующую в течение 2–3 нед после появления первых симптомов до печеночной энцефалопатии у лиц без хронических заболеваний печени, называют *молниеносным гепатитом*. Вирус гепатита является причиной молниеносного гепатита в ≈ 12% наблюдений, из которых 8% вызваны HBV, а остальные — HAV. Иногда молниеносный гепатит ассоциируется с HCV, вирусом герпеса и вирусом Денге. Существуют и неинфекционные причины молниеносного гепатита, например отравление ацетаминофеном. В ≈ 15% наблюдений причину молниеносного гепатита установить не удается.

Патогенез молниеносного гепатита зависит от его причины. В случае молниеносного гепатита, вызванного HBV, основную роль играет массивный апоптоз гепатоцитов [36].

Морфология. Гепатотропные вирусы и другие причины вызывают сходные морфологические изменения, которые различаются лишь выраженностью некроза печени. Распространенность некроза варьирует: он может поражать как всю печень, так и небольшие ее области. При массивной гибели гепатоцитов масса печени может снижаться до 500–700 г, при этом орган становится дряблым и красным, а капсула его сморщивается и утолщается. На поперечных срезах (рис. 18.19А) зоны некроза имеют грязно-красный цвет и кашицеобразную консистенцию с участками кровоизлияний. Микроскопически печеночные дольки представлены только спавшейся ретикулярной стромой без гепатоцитов. Также определяются сохранные портальные тракты. Иногда может обнаруживаться незначительная воспалительная инфильтрация. Если пациент переживает острейшую стадию заболевания, в ткани печени определяются массивная воспалительная инфильтрация и фагоцитоз клеточного детрита (*см.* рис. 18.19Б).

У лиц, проживших более недели от начала заболевания, может начаться пролиферация сохранных гепатоцитов. Пролиферация и дифференцировка популяции латентных стволовых клеток (клеток-предшественников) в каналах Геринга, известных как *овальные клетки* (*см.* главу 3), способствуют *проточковой реакции*. При созревании этих клеток могут формироваться как гепатоциты, так и клетки желчных протоков. Если структура паренхимы сохранена, регенерация, происходящая преимущественно путем деления гепатоцитов, может привести к полному восстановлению структуры печени. При более выраженной деструкции долек отмечается беспорядочная регенерация, приводящая к образованию узелковых скоплений печеночных клеток с нарушением строения органа. У па-

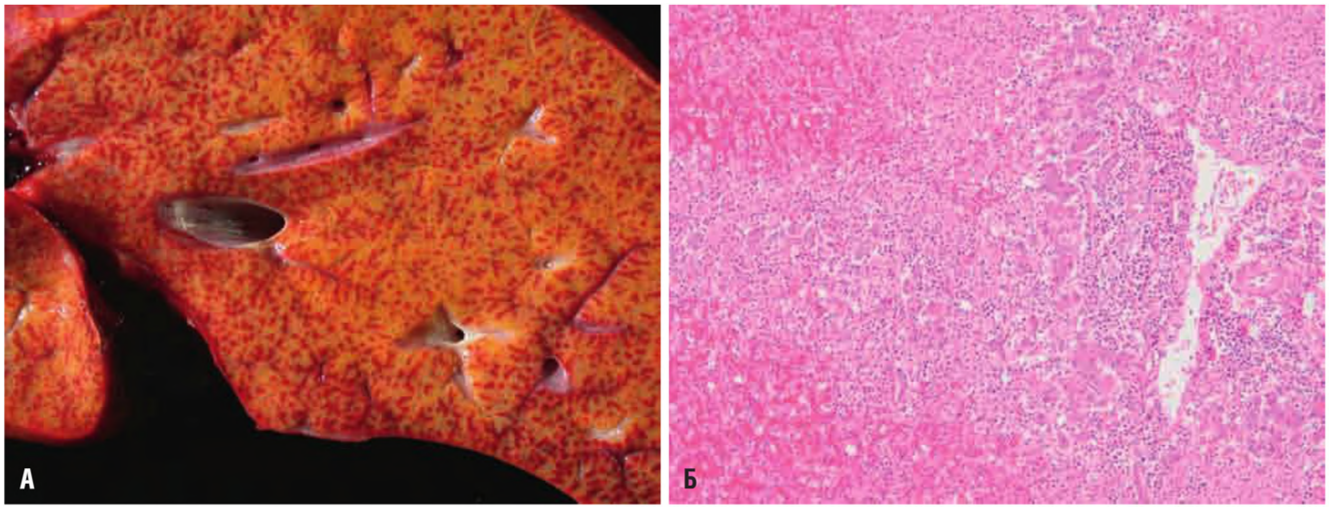


РИС. 18.19 Массивный некроз печени. **(А)** Макропрепарат печени (поверхность разреза). Печень уменьшена в размерах (700 г), прокрашена желчью, консистенция ее дряблая, а капсула сморщена. **(Б)** Микропрепарат печени. Портальные тракты и терминальные печеночные вены сближены (по сравнению с нормой) в результате некроза и коллапса разделяющей их паренхимы. Рудиментарные протоковые структуры — результат ранней регенерации протоков. Определяются инфильтраты из мононуклеарных воспалительных клеток.

циентов с длительным субмассивным или очаговым некрозом могут формироваться фиброзные рубцы, приводящие в дальнейшем к циррозу печени.

Лечение молниеносного гепатита заключается в устранении причины заболевания и проведении поддерживающей терапии. Трансплантация печени — единственный выбор при присоединении вторичной инфекции и развитии недостаточности других органов и систем. Смертность при молниеносном гепатите без трансплантации печени достигает 80%, после трансплантации составляет ≈ 35%.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ, ПАРАЗИТАРНЫЕ И ГЕЛЬМИНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Внепеченочные бактериальные инфекции, в особенности сепсис, могут вызывать слабовыраженную воспалительную реакцию в ткани печени, а также внутрипеченочные холестазы различной степени. Последние обусловлены действием провоспалительных цитокинов, выделяемых клетками Купфера и эндотелиоцитами в ответ на циркулирующие в крови эндотоксины. Некоторые бактерии могут оказывать прямое повреждающее воздействие на гепатоциты, как, например, *S. aureus* при синдроме токсического шока, *S. typhi* при брюшном тифе и *T. pallidum* при вторичном или третичном сифилисе. Кроме того, бактерии могут размножаться в желчных путях, особенно если нарушен отток желчи вследствие частичной или полной обструкции желчевыводящих путей. Бактерии, поражающие желчные пути, обычно представлены кишечной флорой. Выраженное острое воспаление внутрипеченочных желчных протоков называют *восходящим холангитом*.

Паразитарные и гельминтные инфекции широко распространены по всему миру. К таким заболеваниям относят малярию, шистосомоз, стронгилоидоз, криптоспоридиоз, лейшманиоз, эхинококкоз (*см.* главу 8) и заражение печеночной двуусткой *F. hepatica* и *C. sinensis*. При этих заболеваниях в патологический процесс часто вовлекается печень.

Особого внимания заслуживают *абсцессы печени*, являющиеся частой формой инфекционного поражения печени в развивающихся странах. Обычно абсцессы печени наблюдаются при эхинококкозе и амебиазе (*см.* главу 8), реже — при заражении другими протозойными инфекциями и гельминтами. В развитых странах абсцессы печени встречаются редко, во многом потому, что заболеваемость амебиазом в этих странах низкая (обычно его выявляют у иммигрантов из эндемичных регионов). В развитых странах абсцессы печени в большинстве случаев являются пиогенными и возникают как осложнение бактериальной инфекции другой локализации. Возбудители могут попасть в печень различными путями: (1) через воротную вену; (2) через систему печеночной артерии; (3) при восходящем инфицировании желчных протоков; (4) в результате прямой инвазии в печень из близкорасположенного источника; (5) в результате проникающего ранения. Раньше в большинстве случаев печеночный абсцесс возникал в результате распространения внутрибрюшных инфекций (например, аппендицита, дивертикулита, колита) через систему воротной вены. В связи с успехами в лечении таких заболеваний в настоящее время инфекция попадает в печень в основном по желчным путям, а у пациентов с некоторыми формами иммунодефицита (например, пожилой возраст в сочетании с истощающими заболеваниями, иммуносупрессия или химиотерапия злокачественных опухолей с угнетением костномозгового кроветворения) и через систему печеночной артерии. В таких ситуациях абсцессы могут возникать и без первичного очага инфекции.

Морфология. Абсцессы печени могут быть одиночными или множественными. Их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Распространение бактерий через систему печеночной артерии или воротной вены, как правило, приводит к возникновению множественных мелких абсцессов, тогда как прямая инвазия или травма обычно вызывают образование одного крупного абсцесса. Билиарные абсцессы, которые обычно бывают множественными, могут содержать гной из прилегающих желчных протоков. Макро- и микроскопические признаки абсцесса печени сходны с таковыми при абсцессах других локализаций. При абсцессах грибковой или паразитарной природы иногда удается выявить возбудителя. При локализации в поддиафрагмальном пространстве абсцессы, особенно амебные, иногда могут прорываться в грудную полость и приводить к развитию эмпиемы плевры или абсцесса легкого. Разрыв подкапсульных абсцессов может стать причиной перитонита или очагового перитонеального абсцесса. Эхинококкоз печени характеризуется наличием кисты со слоистой стенкой и сколексами (рис. 18.20). Часто в стенке кисты выявляются кальцификаты.

Абсцессы печени сопровождаются лихорадкой, а также болью в правом верхнем квадранте живота и болезненной гепатомегалией. При обструкции внепеченочных желчных протоков может развиться желтуха. При небольших абсцессах лечение может быть ограничено антибиотикотерапией, однако при больших абсцессах часто необходимо дренирование. В связи с тем что своевременная диагностика часто затруднительна, что обусловлено пожилым возрастом пациентов и наличием серьезных сопутствующих заболеваний, смертность среди лиц с большими абсцессами печени варьирует от 30 до 90%. При своевременной диагностике и лечении абсцессов выживаемость может достигать 80%. При разрыве эхинококковых кист возникают тяжелые осложнения, включающие системное распространение паразита с последующим развитием шока вследствие выраженного иммунного ответа.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит представляет собой прогрессирующий хронический гепатит неизвестной этиологии [37]. Патогенез заболевания связывают с аутоиммунной активностью Т-клеток. Во-первых, Т-клетки CD4+ и CD8+ вырабатывают IFN-γ, который повреж-

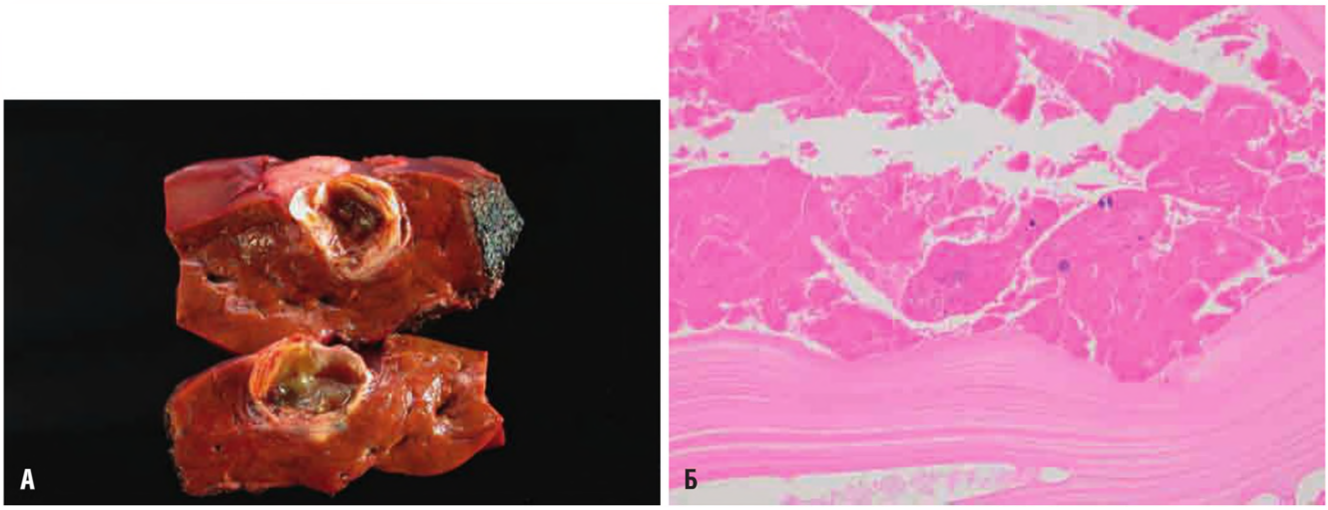


РИС. 18.20 Киста **(А)** и слоистая стенка кисты со сколексами **(Б)** при эхинококковом поражении печени.

дает гепатоциты. Во-вторых, Т-клетки CD8+ оказывают цитотоксическое воздействие. Неконтролируемую активацию аутореактивных лимфоцитов могут вызывать дефектные регуляторные Т-клетки. Возможно, в развитии аутоиммунного процесса определенную роль играют генетические факторы (*см.* главу 6). Повреждающую иммунную реакцию могут запустить вирусная инфекция, лекарственный препарат (например, моноциклин, аторвастатин, симвастатин, метилдопа, IFN, фурадонин, пемолин), а также некоторые лекарственные растения (например, клопогон кистевидный). Аутоиммунный гепатит обычно развивается одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями — целиакией, СКВ, ревматоидным артритом, тиреоидитом, синдромом Шегрена и язвенным колитом.

Клиническая картина и патологические признаки. Заболевание может проявляться в легкой или тяжелой клинической форме, в т.ч. молниеносного гепатита. Болеют чаще женщины (78%), особенно молодые и в перименопаузе. Самая высокая заболеваемость отмечается среди лиц с белым цветом кожи в Скандинавии: 1,9 случая на 100 тыс. населения, при этом болеют представители любых этнических групп. Характерными признаками [38] аутоиммунного гепатита являются отсутствие серологических маркеров вирусной инфекции, повышение уровня IgG и γ-глобулина (в 1,2–3,0 раза), а также высокий титр аутоантител в сыворотке крови. В зависимости от вида циркулирующих антител различают два типа аутоиммунного гепатита. *Тип 1* характеризуется наличием антиядерных, антигладкомышечных и антиактиновых антител, а также антител к растворимому печеночному антигену и печеночно-поджелудочному антигену. Основными антителами, выявляемыми при *типе 2*, являются антитела к печеночным и почечным микросомам типа 1, направленные преимущественно против CYP2D6, и антицитозольные печеночные антитела типа 1. В США тип 1 встречается чаще и связан с серотипом HLA-DR3.

При аутоиммунном гепатите определяется весь спектр гистологических изменений, характерных для хронических гепатитов. Однако для аутоиммунного гепатита типичны более выраженные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. Характерным признаком аутоиммунного гепатита является наличие скоплений плазматических клеток на границе портальных трактов и печеночных долек (рис. 18.21). У пациентов с симптомным аутоиммунным гепатитом к моменту постановки диагноза, как правило, уже есть значительное разрушение ткани печени с формированием рубцов. Иногда аутоиммунный гепатит может проявляться в атипичной форме (симптомами поражения других органов и систем), а также протекать бессимптомно и прогрессировать в цирроз печени при отсутствии клинических признаков. Достаточно часто (в 40% наблюдений) отмечается острое начало заболевания, при котором в

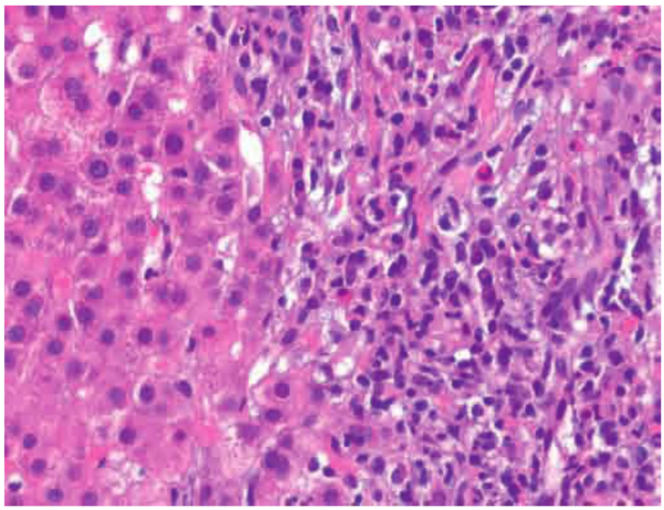


РИС. 18.21 Аутоиммунный гепатит в виде пограничного гепатита с многочисленными плазматическими клетками.

течение 8 нед может развиться печеночная энцефалопатия. У небольшого количества пациентов, страдающих аутоиммунным гепатитом, при гистологическом исследовании выявляют разрушение желчных протоков (*аутоиммунный холангит*), трудноотличимое от разрушения этих протоков при первичном билиарном циррозе печени и первичном склерозирующем холангите. В некоторых случаях клинические и гистологические признаки аутоиммунного гепатита накладываются на признаки первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита.

Смертность среди пациентов с тяжелым аутоиммунным гепатитом без терапии достигает ≈ 40% в течение 6 мес с момента постановки диагноза, при этом как минимум у 40% выживших развивается цирроз печени. В связи с этим необходимо как можно раньше поставить правильный диагноз и начать терапию. Для лечения используют преднизолон в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном. В другие лечебные схемы входят такие иммуносупрессоры, как циклоспорин, такролимус, азатиоприн, микофенолата мофетил и парамицин. Пациентам на терминальной стадии заболевания показана трансплантация печени. 10-летняя выживаемость пациентов после трансплантации печени достигает 75%, однако у 22–42% из них возникает рецидив заболевания.

Лекарственно-индуцированное и токсин-индуцированное повреждение печени

Повреждающее действие на печень оказывает ряд токсичных веществ и лекарственных препаратов [39]. Доля лекарственно-индуцированного повреждения печени составляет до 10% среди всех побочных эффектов лекарственных препаратов и является самой частой причиной молниеносного гепатита в США. Частота повреждения печени, вызванного лекарственными препаратами, — 14–40 случаев на 100 тыс. пациентов. Основным фактором, обусловливающим предрасположенность к лекарственно-индуцированному повреждению печени, является генетическая вариабельность. Повреждение может возникать вследствие: (1) прямого токсического воздействия на гепатоциты и эпителиальные клетки желчных протоков, вызывающего некроз и апоптоз клеток или нарушение их функции; (2) превращения в печени ксенобиотиков в активные токсины; (3) иммунных механизмов, при этом лекарственные препараты или их метаболиты действуют как гаптены и превращают клеточные белки в антигены [40].

Основные принципы лекарственного и токсического повреждения печени обсуждены в главе 9. Здесь упомянем лишь о том, что действие лекарственных препаратов может быть *предсказуемым* (т.е. типичным для конкретного препарата) или *непредсказуемым* (т.е. идиосинкразическим). Предсказуемое действие лекарственного препарата может наблюдаться у любого человека, получившего достаточную дозу препарата. Непредсказуемое действие зависит от индивидуальной чувствительности (идиосинкразии) человека, от скорости, с которой метаболизируется данный препарат, а также от выраженности иммунного ответа. *Идиосинкразическую реакцию* на лекарственный препарат следует подразумевать всегда, когда после приема определенного препарата появляются признаки повреждения печени. Как правило, взрослые более восприимчивы, чем дети, а женщины страдают от идиосинкразии чаще, чем мужчины. Примерами таких лекарственных средств являются хлорпромазин, вызывающий холестаз у лиц с очень медленным его метаболизмом до безопасных продуктов, и галотан, который может вызвать фатальный иммуноопосредованный гепатит у тех пациентов, которым неоднократно проводили анестезию с использованием этого препарата. В табл. 18.5 представлены наиболее часто встречающиеся повреждающие агенты, сгруппированные по типу повреждения. Необходимо отметить, что повреждение может проявиться клинически сразу после воздействия препарата или токсина, в течение нескольких недель или даже месяцев после воздействия или только после массивного повреждения печени. Повреждение может иметь форму некроза гепатоцитов, холестаза или медленно прогрессирующего нарушения функции печени. Лекарственно-индуцированный хронический гепатит клинически и гистологически неотличим от хронических вирусных гепатитов. В связи с этим серологические маркеры вирусной инфекции являются ключевыми в дифференциальной диагностике этих заболеваний.

Прогнозируемое повреждение печени может развиться при передозировке ацетаминофена (парацетамола), воздействии токсина *A. phalloides* (бледная поганка), тетрахлорида углерода и алкоголя. Однако основную роль в формировании индивидуальной чувствительности к гепатотоксинам с предсказуемым действием играют индивидуальные генетические отличия в печеночном метаболизме ксенобиотиков путем их активации и детоксикации. Большинство таких ксенобиотиков, как сульфаниламиды, α-метилдопа и аллопуринол, вызывают идиосинкразическую реакцию. Как уже указывалось, ацетаминофен является основной причиной лекарственно-индуцированной острой печеночной недостаточности. Чаще всего лекарственными средствами, вызывающими идиосинкразическое повреждение (когда токсичность лекарственного препарата не связана с его дозировкой), являются антибиотики, особенно изониазид, нестероидные анальгетики и противосудорожные препараты. Идиосинкразические реакции развиваются подостро и обычно сопровождаются повышением концентрации билирубина. Препараты из лекарственных растений могут вызвать как предсказуемое, так и непредсказуемое повреждение печени.

Синдром Рейе — редкое и потенциально фатальное заболевание, вызванное митохондриальной дисфункцией клеток печени, головного мозга или других органов, — развивается преимущественно у детей и морфологически характеризуется выраженным накоплением жировых капель в цитоплазме гепатоцитов (*мелкока-*

ТАБЛИЦА 18.5 Характер морфологических изменений при лекарственно- и токсин-индуцированном повреждении печени

Тип повреждения	Морфологические изменения	Вид повреждающего агента
Холестаз	Слабовыраженный печеночно-клеточный холестаз без воспаления	Оральные контрацептивы и анаболические стероиды; гормональная заместительная терапия (эстрогенами)
Холестатический гепатит	Холестаз с некрозом и признаками воспаления в пределах печеночной дольки; возможна деструкция желчных протоков	Разнообразные антибиотики, фенотиазины
Некроз гепатоцитов	Очаговый некроз гепатоцитов Субмассивный некроз зоны 3 Массивный некроз	Метилдопа, фенитоин Ацетаминофен (парацетамол), галотан Изониазид, фенитоин
Жировой гепатоз	Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов	Этанол, метотрексат, кортикостероиды, парентеральное питание
Стеатогепатит	Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, тельца Маллори	Амиодарон, этанол
Фиброз и цирроз	Перипортальный и перицеллюлярный фиброз; формирование ложных долек	Метотрексат, изониазид, эналаприл
Гранулемы	Неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема	Сульфаниламиды, многие другие препараты
Сосудистые поражения	Синдром обструкции синусоидов (облитерирующий эндофлебит печеночных вен), облитерация центральных вен Синдром Бадда–Киари Расширение синусоидов Пелиоз печени: полости, заполненные кровью без эндотелиальной выстилки	Высокодозная химиотерапия, чай ройбуш Оральные контрацептивы Оральные контрацептивы, многие другие препараты Анаболические стероиды, тамоксифен
Опухоли	Аденома печени Гепатоцеллюлярная карцинома Холангиокарцинома Ангиосаркома	Оральные контрацептивы, анаболические стероиды Торотраст Торотраст Торотраст, винилхлорид

[Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.]

пельная жировая дистрофия гепатоцитов). Синдром Рейе связывают с применением ацетилсалициловой кислоты для лечения гипертермии, однако механизмы причинно-следственной связи пока не установлены. В настоящее время не рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту для снижения температуры тела у детей с гипертермией. Длительное применение метотрексата (эффективного средства для лечения умеренно выраженного или тяжелого псориаза) может вызвать повреждение печени в виде жирового гепатоза и фиброза [41].

Лекарственно-индуцированное повреждение печени обычно подвергается обратному развитию после прекращения приема препарата. Воздействие токсинов или лекарственных препаратов всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний печени.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Злоупотребление алкоголем является главной причиной заболеваний печени в большинстве западных стран. 50% населения США в возрасте старше 18 лет употребляет алкоголь, у большинства возникают серьезные проблемы со здоровьем (*см.* главу 9). Основной вклад вносит алкогольная болезнь печени, которая развивается более чем у 2 млн американцев и является причиной 27 тыс. смертей в год. Различают 3 частично перекрывающиеся формы алкогольной болезни печени: (1) жировой гепатоз; (2) алкогольный гепатит; (3) цирроз (рис. 18.22).

Морфология. Даже после употребления алкоголя в умеренных количествах, но регулярного определяется мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. При длительном злоупотреблении алкоголем липиды накапливаются в виде больших светлых капель (крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов), что приводит к сдавлению и смещению ядер гепатоцитов к периферии клетки. Макроскопически печень при *жировом гепатозе* (называемом также *жировой дистрофией печени, стеатозом*), вызванном хроническим алкоголизмом, увеличена в размерах (ее масса достигает 4–6 кг), мягкой консистенции, желтоватого цвета, на разрезе сального вида. На начальной стадии заболевания фиброз отсутствует или выражен незначительно, а при продолжающемся злоупотреблении алкоголем происходит разрастание фиброзной ткани вокруг центральных вен с распространением ее на прилегающие синусоиды. Жировой гепатоз полностью обратим после прекращения приема алкоголя.

Характерными для *алкогольного гепатита* (*алкогольного стеатогепатита*) являются следующие признаки:

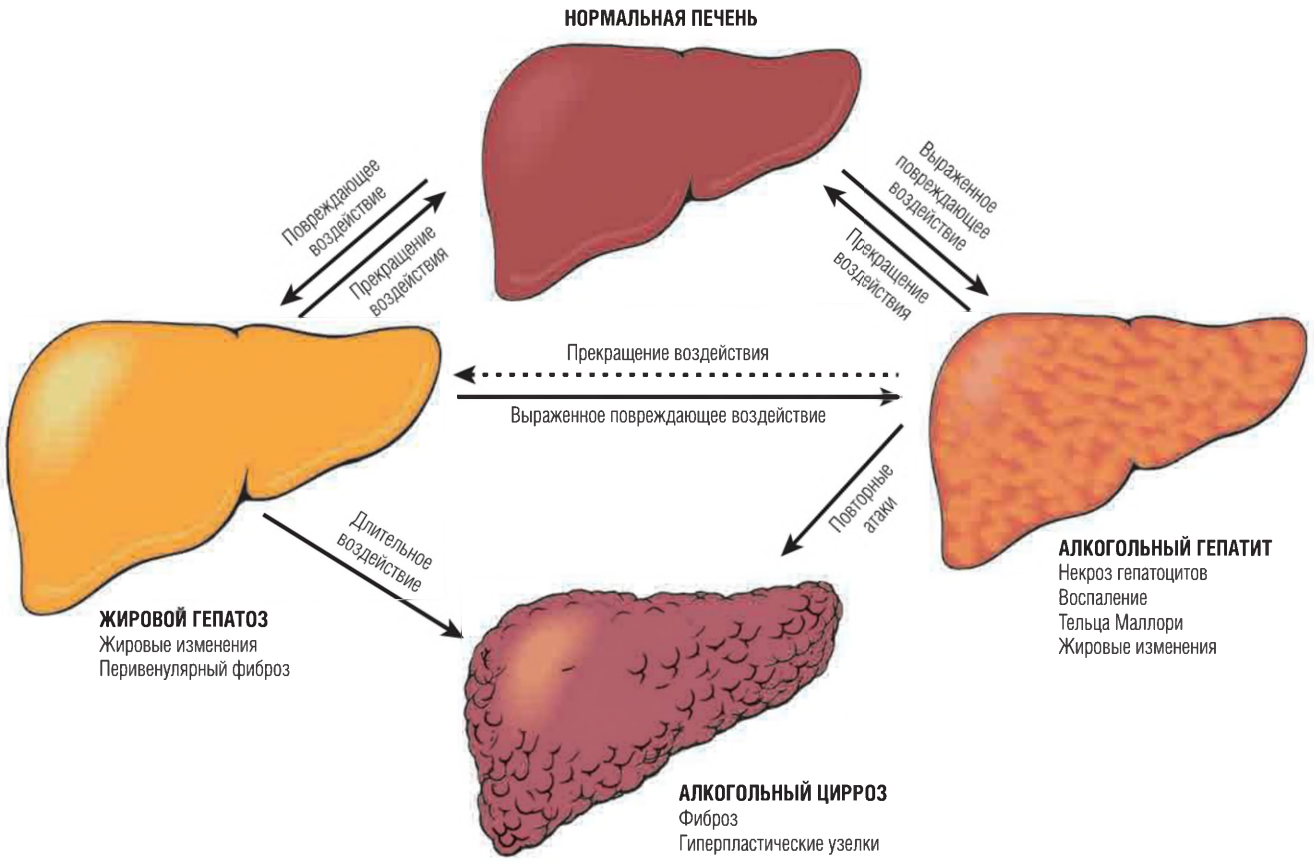


РИС. 18.22 Алкогольная болезнь печени. Взаимосвязь между жировым гепатозом, алгокольным гепатитом и циррозом печени и ключевые морфологические признаки.

- *набухание и некроз гепатоцитов*. Одиночные клетки или их скопления набухают и гибнут. Набухание клеток происходит в результате внутриклеточного накопления жиров, жидкости и белков, которые в норме должны выделяться из клетки. В некоторых случаях в сохранных гепатоцитах отмечаются холестазы и умеренное отложение гранул гемосидерина, при этом последний может определяться и в клетках Купфера;
- *тельца Маллори*. Отдельные гепатоциты накапливают цитокератины промежуточных филаментов, такие как цитокератин 8 и 18, в комплексе с такими белками, как убиквитин. Тельца Маллори имеют вид эозинофильных включений в цитоплазме гепатоцитов (рис. 18.23). Эти включения являются характерным, но не специфическим признаком алкогольной болезни печени, т.к. они могут обнаруживаться и при неалкогольной жировой болезни печени, пер-

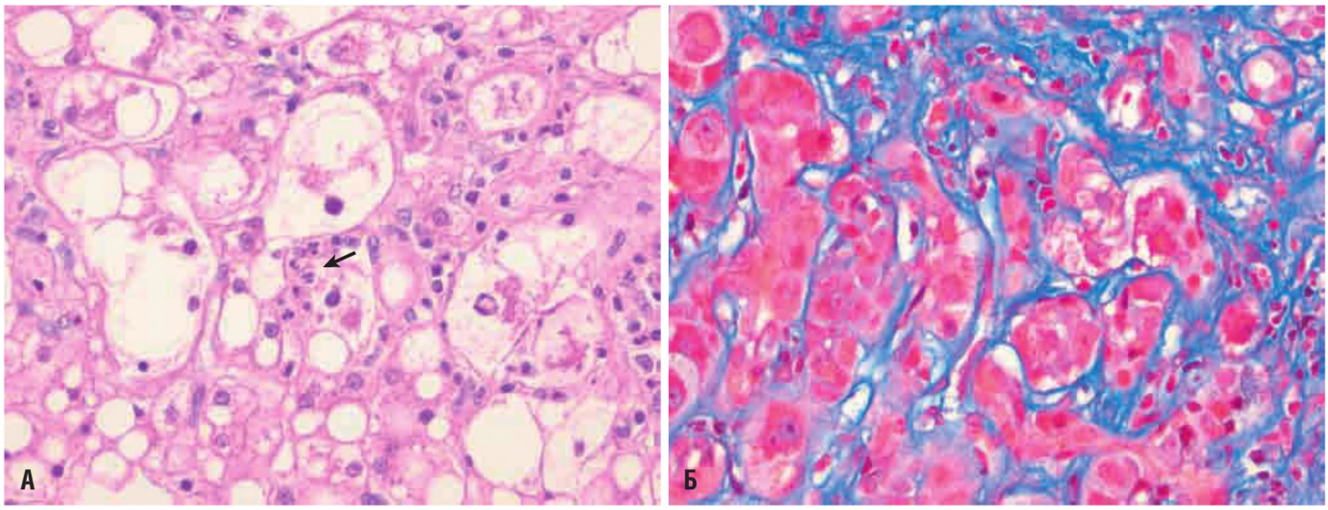


РИС. 18.23 Алкогольный гепатит. **(А)** Видны скопления клеток воспаления на месте погибших гепатоцитов (*стрелка*). **(Б)** Гепатоциты с эозинофильными тельцами Маллори окружены волокнами соединительной ткани (окрашивание по Массону).

вичном билиарном циррозе печени, болезни Вильсона, синдроме хронического холестаза и ГЦК;

- *инфильтрация нейтрофилами.* Нейтрофильные гранулоциты проникают в печеночную дольку и накапливаются вокруг поврежденных гепатоцитов, особенно содержащих тельца Маллори. Лимфоциты и макрофаги также выходят за пределы портальных трактов и определяются в печеночной паренхиме;
- *фиброз.* Алкогольный гепатит практически всегда сопровождается выраженной активацией звездчатых клеток синусоидов и фибробластов портальных трактов, что приводит к развитию фиброза. Наиболее часто наблюдаются перивенулярный фиброз и фиброз синусоидов, но иногда, особенно при частом употреблении крепкого алкоголя, преобладает перипортальный цирроз печени.

Финальная и необратимая форма алкогольной болезни печени (*цирроз печени*) обычно развивается медленно и незаметно, однако в некоторых случаях этот период сокращается до 1–2 лет от начала систематического приема алкоголя.

На начальной стадии цирроза печень увеличивается в размерах и масса ее достигает более 2 кг. Печень имеет сальный вид на разрезе и желто-коричневый цвет. Однако уже через несколько лет она представляет собой коричневый, сморщенный, без жирного блеска орган, масса которого иногда может быть менее 1 кг. Вначале фиброзные септы достаточно тонкие и распространяются вдоль синусоидов от центральных отделов дольки к портальным трактам, а также от одного портального тракта к другому. В результате активной регенерации гепатоцитов, как бы пойманных фиброзными септами, образуются мономорфные мелкие узелки (*ложные дольки*).

Со временем узловатость становится более выраженной; отдельные крупные узлы выступают над поверхностью печени в виде шляпок гвоздей (рис. 18.24А). Поскольку фиброзные септы разделяют и окружают ложные дольки, печень становится более плотной, теряет жир и уменьшается в размерах. Участки печеночной паренхимы оказываются окруженными широкими прослойками фиброзной ткани, и печень приобретает смешанную макро- и микронодулярную структуру (*см.* рис. 18.24Б). Ишемический некроз ложных долек с последующим замещением их фиброзной тканью приводит к формированию распространенных бледных плотных рубцов (*цирроз Лаэннека*). Часто возникают холестазы, а вот тельца Маллори на этой стадии выявляются редко. Таким образом, терминальная стадия алкогольного цирроза печени как микро-, так и макроскопически напоминает цирроз, развивающийся в исходе вирусных гепатитов и других причин.

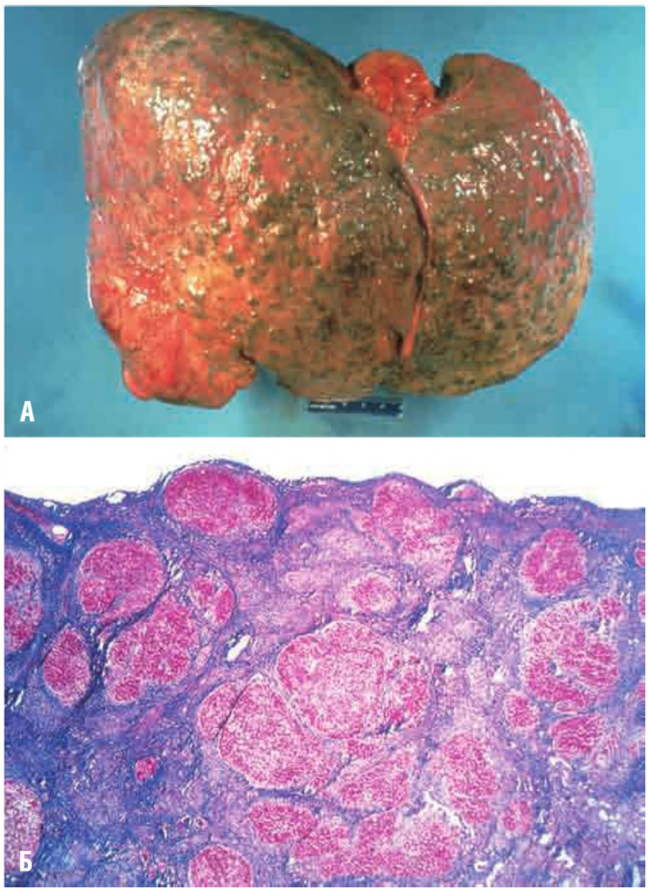


РИС. 18.24 Алкогольный цирроз печени. **(А)** Характерная бугристая поверхность в результате узелковой регенерации и рубцевания. Из-за застоя желчи некоторые узлы имеют зеленовато-синий цвет. Внизу слева определяется гепатоцеллюлярная карцинома. **(Б)** На микропрепарате видны узелки различных размеров, окруженные фиброзной тканью (синий цвет). В верхнем участке микропрепарата определяется капсула печени (окрашивание по Массону).

Патогенез. Употребление ≈ 80 г абсолютного спирта (например, 6 бутылок пива) за короткое время (в течение одного или нескольких дней) обычно приводит к развитию легкого и обратимого жирового гепатоза. Ежедневное употребление 80 г и более абсолютного спирта значительно повышает риск развития тяжелых поражений печени, а ежедневное употребление 160 г и более абсолютного спирта в течение 10–20 лет практически всегда приводит к тяжелому поражению печени. Однако только у 10–15% лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается цирроз печени. Это связано с тем, что на развитие и тяжесть алкогольной болезни печени могут влиять и другие факторы:

- *пол.* Женщины более подвержены повреждениям печени, чем мужчины, хотя последние составляют большинство пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени. Такое отличие может быть обусловлено фармакокинетикой этанола и его метаболизмом, а также эстроген-зависимым метаболизмом кишечных эндотоксинов (липополисахаридов) в клетках печени [42]. Эстрогены повышают проницаемость кишечной стенки для эндотоксинов, которые, в свою очередь, увеличивают экспрессию рецепторов липополисахаридов CD14 в клетках Купфера. Это повышает синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- *расовая принадлежность.* В США частота цирроза печени выше среди лиц с темным цветом кожи, чем среди лиц с белым цветом кожи. Причина этого различия непонятна, т.к. количество выпиваемого алкоголя в обеих этнических группах одинаково;

- *генетические факторы*. Исследования на близнецах позволили предположить влияние генетической составляющей на развитие алкогольной болезни печени. Кроме того, играет определенную роль и четкая родственная связь, однако бывает трудно отделить влияние генетических факторов от влияния образа жизни. В настоящее время исследователи большое внимание уделяют наследственному полиморфизму генов ферментов детоксикации и некоторых промоторов цитокинов. ALDH*2, представляющая собой один из вариантов ацетальдегиддегидрогеназы, определяется у 50% жителей Азии и характеризуется очень низкой активностью (*см.* главу 9). У лиц, являющихся гомозиготами по ALDH*2, не происходит окисление ацетальдегида, в связи с чем они не обладают толерантностью к алкоголю;
- *сопутствующие патологические состояния*. Накопление железа, вирусные гепатиты B и C усугубляют тяжесть алкогольной болезни печени.

Фармакокинетика и метаболизм этанола подробно описаны в главе 9. В данном разделе будет детально показано влияние этанола и его метаболитов на функцию гепатоцитов. Этанол вызывает жировой гепатоз, дисфункцию митохондриальных и клеточных мембран, гипоксию и окислительный стресс. В миллимолярных концентрациях этанол нарушает функцию микротрубочек и митохондрий, а также текучесть мембран.

Жировой гепатоз развивается в результате: (1) перехода с нормального катаболизма веществ на биосинтез липидов, что, в свою очередь, является следствием резкого снижения внутриклеточной концентрации никотинамидадениндинуклеотида под воздействием двух основных ферментов метаболизма этанола: алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы (*см.* главу 9, рис. 9.12); (2) нарушения накопления и секреции липопротеинов; (3) повышения периферического катаболизма жиров.

Причины *алкогольного гепатита* неясны, но в его патогенезе играют определенную роль следующие факторы. Ацетальдегид (основной промежуточный метаболит этанола) индуцирует перекисное окисление липидов и образует комплекс ацетальдегид–белок, который в дальнейшем нарушает функции мембран и цитоскелета клетки. В результате метаболизма цитохрома P450 образуются АФК, которые вступают в реакцию с клеточными белками, повреждают мембраны и нарушают функцию клеток печени. Кроме того, этанол-индуцированное нарушение метаболизма метионина в печени приводит к снижению внутрипеченочного уровня глутатиона, делая печень более чувствительной к окислительному повреждению. Индукция этанолом CYP2E1 и других ферментов семейства цитохрома P450 в печени усиливает катаболизм этанола в эндоплазматической сети и превращение других веществ (например, ацетаминофена) в токсичные метаболиты.

Алкоголь может стать основным источником калорий в диете больного, вытесняя другие питательные вещества и приводя к истощению и дефициту витаминов (например, тиамина). Процесс сопровождается нарушением функции органов пищеварения, в основном вследствие хронического гастрита, повреждения слизистой оболочки кишечника и панкреатита.

Алкоголь способствует всасыванию бактериальных эндотоксинов из кишечника в систему воротной вены, что вызывает в печени воспалительную реакцию вследствие активации NF-κB и выделения TNF, IL-6 и TGF-α. Алкоголь стимулирует выделение эндотелинов эндотелиальными клетками синусоидов, что приводит к вазоконстрикции и контракции активированных звездчатых клеток (миофибробластов), в результате снижается перфузия синусоидов (*см.* ранее «Портальная гипертензия»).

Таким образом, алкогольная болезнь печени — это хроническое заболевание, проявляющееся жировым гепатозом, гепатитом, прогрессирующим фиброзом, циррозом и выраженным нарушением кровотока в печени. Алкогольную болезнь печени можно рассматривать как болезнь адаптации, характеризующуюся аномальной реакцией клеток печени на воздействие этанола, которое в обычных условиях оказывается повреждающим только при запредельной его интенсивности.

Клинические признаки. *Жировой гепатоз* может проявляться гепатомегалией с небольшим повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Тяжелые нарушения функции печени встречаются редко. В качестве лечения достаточно прекратить прием алкоголя и нормализовать диету.

В отличие от этого *алкогольный гепатит* имеет тенденцию к острому развитию, обычно после приема больших количеств крепкого алкоголя. Клинические признаки варьируют от минимальных до молниеносной печеночной недостаточности. Между этими крайними вариантами лежат неспецифические симптомы в виде недомогания, потери аппетита, снижения массы тела, дискомфорта в верхних отделах живота, болезненного увеличения печени. Отмечаются изменения лабораторных показателей: гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, а часто и нейтрофильный лейкоцитоз. Может развиться синдром острого холестаза, схожий с таковым при обструкции крупных желчных протоков. Прогноз заболевания непредсказуем, однако каждый последующий приступ гепатита увеличивает риск смерти на 10–20%. При повторяющихся приступах у ≈ 30% пациентов через несколько лет развивается цирроз печени. Алкогольный гепатит может быть вторичным по отношению к уже существующему циррозу печени. При соответствующем питании и полном прекращении приема алкоголя алкогольный гепатит может медленно регрессировать. Однако у некоторых пациентов он продолжает персистировать и постепенно прогрессирует в цирроз печени, несмотря на прекращение приема алкоголя.

Проявления *алкогольного цирроза печени* сходны с таковыми при других формах цирроза. Данные лабораторных исследований — повышение уровня трансаминазы в сыворотке крови, гипербилирубинемия,

повышение уровня щелочной фосфатазы, гипопротеинемия (уменьшение уровня глобулинов, альбумина и факторов свертывания) и анемия — указывают на нарушение функции печени. В некоторых наблюдениях может понадобиться биопсия печени. У 10–20% пациентов с предполагаемым алкогольным циррозом печени обнаруживают другой патологический процесс. Иногда цирроз печени протекает бессимптомно и выявляется только при стрессовых ситуациях, например инфекции или травме, приводящих к проявлению печеночной недостаточности, или во время аутопсии.

Продолжительность жизни алкоголиков с поражением печени вариабельна. 5-летняя выживаемость достигает 90% у тех, кто прекратил употреблять алкоголь и у кого нет желтухи, асцита и кровавой рвоты. Выживаемость снижается до 50–60% у тех лиц, которые продолжают злоупотреблять алкоголем.

На терминальной стадии алкоголизма непосредственными причинами смерти являются: (1) печеночная кома; (2) массивное желудочно-кишечное кровотечение; (3) интеркуррентные инфекции (к которым эти пациенты предрасположены); (4) гепаторенальный синдром, развивающийся после приступа алкогольного гепатита; (5) ГЦК (риск развития этой опухоли при алкогольном циррозе печени составляет 1–6%).

Метаболические заболевания печени

Особой группой являются метаболические заболевания печени, как приобретенные, так и врожденные. Самым частым приобретенным метаболическим заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени. Среди наследственных метаболических заболеваний наиболее значимыми являются гемохроматоз, болезнь Вильсона и дефицит α_1-антитрипсина. К метаболическим заболеваниям печени также относят гепатит новорожденных, развивающийся при редких наследственных заболеваниях и неонатальных инфекциях.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени — это группа заболеваний, общим для которых является наличие жирового гепатоза и которые развиваются у лиц, не злоупотребляющих алкоголем (менее 20 г абсолютного спирта в неделю). Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием печени в США: в различных формах ею страдает более 30% населения страны. Однако это приблизительные данные, т.к. жировой гепатоз при отсутствии других осложнений достаточно трудно диагностировать.

Неалкогольная жировая болезнь печени является самой частой причиной *криптогенного цирроза печени* (цирроза печени неизвестной этиологии) и способствует прогрессированию других заболеваний печени, например хронического вирусного гепатита С и ГЦК.

К неалкогольной жировой болезни печени относят: (1) *простой жировой гепатоз*; (2) *жировой гепатоз с неспецифическим воспалением*; (3) *неалкогольный стеатогепатит* [43]. Жировой гепатоз с неспецифическим воспалением или без него является относительно стабильным состоянием и обычно не сопровождается клиническими проявлениями. Напротив, при неалкогольном стеатогепатите происходит повреждение гепатоцитов. Это заболевание прогрессирует в цирроз в 10–20% наблюдений. Основные компоненты неалкогольного стеатогепатита: баллонная дистрофия гепатоцитов, воспаление в зоне печеночной дольки и жировой гепатоз [44]. При прогрессировании заболевания развивается фиброз. Неалкогольный стеатогепатит с одинаковой частотой наблюдается у мужчин и женщин, при этом заболевание четко ассоциируется с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома, например дислипидемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Установлено, что более 70% лиц с ожирением имеют различные формы неалкогольной жировой болезни печени. Нарастающая эпидемия ожирения в США позволяет предположить еще более широкое распространение неалкогольной жировой болезни печени.

Патогенез. Точный механизм жирового гепатоза и повреждения гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени до конца не ясен, однако известно, что в ее патогенезе играют определенную роль генетические факторы и факторы окружающей среды [44]. Предполагаемая модель патогенеза отражает 2 последовательных события в печени: (1) накопление жира; (2) окислительный стресс [45]. При окислительном стрессе в клетках печени происходит перикисное окисление накопленных липидов, в результате высвобождаются пероксиды жиров, которые могут вырабатывать АФК.

Клинические признаки. У лиц с простым жировым гепатозом обычно отмечается бессимптомное течение заболевания. Клинические проявления часто обусловлены другими нарушениями метаболизма, например ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом [46]. Накопление липидов в печени может быть выявлено с помощью лучевых методов исследования. Для подтверждения диагноза «неалкогольный стеатогепатит» необходима биопсия печени, что позволит оценить распространенность жирового гепатоза, определить наличие стеатогепатита и степень фиброза. У ≈ 90% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом отмечается повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ в сыворотке крови. При этом отношение АСТ к АЛТ обычно менее 1 в отличие от алкогольного стеатогепатита, при котором это отношение достигает 2,0–2,5. Несмотря на повышенный уровень ферментов жалобы у пациентов могут отсутствовать. Иногда проявляются общие симптомы — быстрая утомляемость и чувство тяжести в правом подреберье, обусловленное гепатомегалией. Из-за четкой связи между неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом причиной смерти пациентов часто становятся заболевания сердечно-сосудистой системы. Целью лечения лиц с неалкогольным стеатогепатитом

является обратное развитие жирового гепатоза и предотвращение цирроза печени. Современная концепция лечения направлена на устранение факторов риска, таких как ожирение и гиперлипидемия, а также на коррекцию инсулинорезистентности.

Морфология. При *жировом гепатозе* поражение, как правило, затрагивает не менее 5% гепатоцитов (иногда более 90%). В цитоплазме гепатоцитов накапливаются крупные капли жира (*крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов*) и мелкие капли жира (*мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов*), состоящие преимущественно из триглицеридов (рис. 18.25А). В большинстве наблюдений без выраженных клинических проявлений отсутствуют воспалительные изменения, некроз и рубцевание, а единственным симптомом является длительно повышенный уровень печеночных ферментов в сыворотке крови.

Неалкогольный стеатогепатит характеризуется жировым гепатозом и мультифокальной воспалительной инфильтрацией паренхимы, преимущественно нейтрофильными гранулоцитами, наличием телец Маллори, погибших гепатоцитов (вследствие баллонной дистрофии и апоптоза) и фиброза синусоидов. Фиброз также развивается в области портальных трактов и вокруг центральных вен (*см.* рис. 18.25Б). Гистологические изменения сходны с таковыми при алкогольном стеатогепатите.

В результате длительного (в течение многих лет) субклинического прогрессирования некротических, воспалительных и фибротических процессов может развиться *цирроз печени*. Для него характерна редукция признаков жирового гепатоза и стеатогепатита (в некоторых наблюдениях их вообще не удается выявить).

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз впервые был описан Ф. Реклингаузеном в 1889 г. Заболевание характеризуется выраженным накоплением железа, бóльшая часть которого откладывается в паренхиматозных органах — печени и поджелудочной железе. Железо также может накапливаться в сердце, суставах или эндокринных органах.

Первичный, или *наследственный, гемохроматоз* — гомозиготное рецессивное наследственное заболевание [47], вызванное повышенным всасыванием железа. *Вторичный*, или *приобретенный, гемохроматоз* — это накопление железа в тканях в результате парентерального введения препаратов железа (обычно в форме трансфузий) или по другим причинам (табл. 18.6). Мы будем использовать термин «гемохроматоз» для обо-

ТАБЛИЦА 18.6 Классификация состояний, сопровождающихся накоплением железа

Первичный (наследственный) гемохроматоз
Мутации гена *HFE*, гена рецептора трансферрина 2-го типа (TfR2) или гена гепсидина
Мутации гена *HJV*, кодирующего гемоювелин (ювенильный гемохроматоз, гемохроматоз новорожденных*)
Вторичный гемохроматоз (гемосидероз)
Парентеральная перегрузка железом
Трансфузии
Длительный гемодиализ
Апластическая анемия
Серповидно-клеточная анемия
Миелодиспластические синдромы
Лейкемии
Инъекции железодекстранов
Неэффективный эритропоэз с повышением активности эритроидного ростка
β-Талассемия
Сидеробластная анемия
Дефицит пируваткиназы
Повышенное пероральное употребление железа
Сидероз банту
Врожденная атрансферринемия
Хронические заболевания печени
Хроническая алкогольная болезнь печени
Поздняя порфирия кожи
Гемохроматоз новорожденных

* Гемохроматоз новорожденных развивается внутриутробно и в некоторых случаях является врожденным заболеванием.

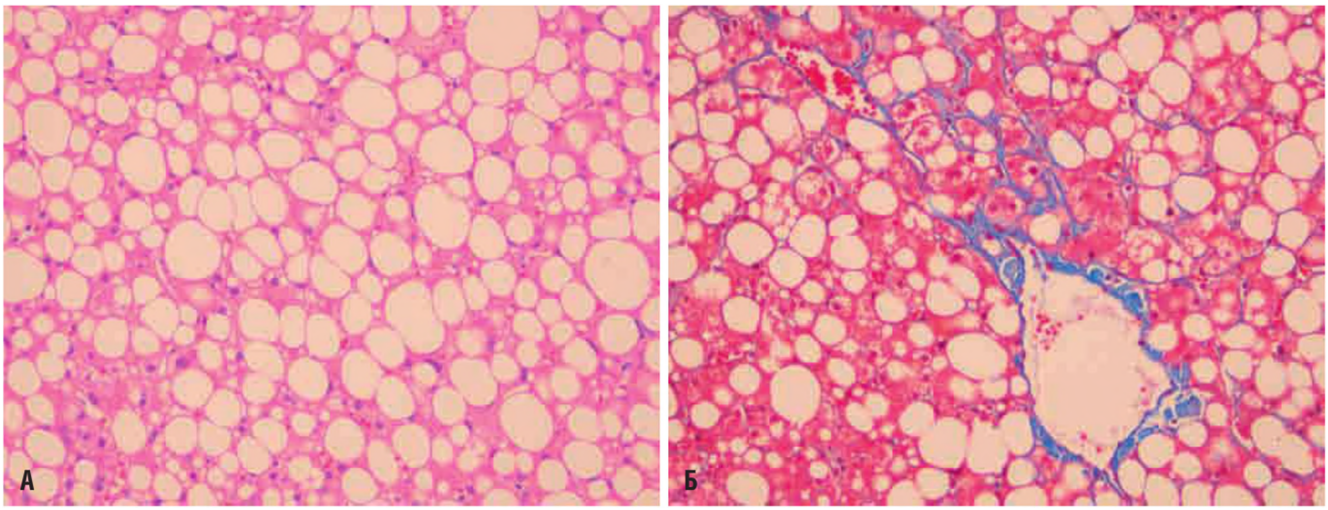


РИС. 18.25 Гистологические признаки неалкогольной жировой болезни печени. **(А)** Ткань печени с крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов (окрашивание гематоксилином и эозином). **(Б)** Перивенулярный и перисинусоидальный фиброз (голубой цвет) (окрашивание по Массону).

значения наследственного заболевания, а термин «гемосидероз» — для приобретенного.

Как было описано в главе 14, общий пул железа в организме взрослого человека в норме варьирует от 2 до 6 г. Приблизительно 0,5 г железа аккумулируется в печени, а 98% из этого количества накапливается в гепатоцитах. При гемохроматозе общее количество железа в организме может достигать 50 г, при этом более 30% его накапливается в печени. Для гемохроматоза характерны следующие признаки:

- железо накапливается в течение всей жизни, а повреждения, вызываемые повышенным содержанием железа, прогрессируют медленно, поэтому заболевание обычно манифестирует в возрасте 40–60 лет;
- среди больных преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 5–7 : 1). Клинические симптомы заболевания у мужчин проявляются значительно раньше. Это частично связано с тем, что у женщин накопление железа происходит медленнее из-за его физиологической потери (менструации, беременность);
- при развернутой картине заболевания мелкоузловой цирроз печени выявляют у всех пациентов, сахарный диабет — у 75–80% больных, гиперпигментацию кожи — у 75–80% пациентов.

Патогенез. Поскольку в организме человека отсутствуют механизмы регуляции выведения железа, уровень его полностью зависит от интенсивности всасывания в кишечнике. При гемохроматозе всасывание железа, поступающего с пищей, аномально возрастает, что приводит к постепенному накоплению железа (0,5–1,0 г в год) преимущественно в печени. Болезнь проявляется клинически после накопления в организме 20 г железа. Высокая концентрация железа оказывает прямое токсическое воздействие на ткани организма за счет: (1) перекисного окисления липидов под действием свободных радикалов, катализируемых ионами железа; (2) стимуляции образования коллагена путем активации звездчатых клеток печени; (3) взаимодействия АФК и железа с ДНК, что приводит к необратимому повреждению клетки или предрасполагает к развитию ГЦК. При обратимом повреждении клеток удаление избытка железа в ходе лечения способствует восстановлению функции пораженной ткани.

Основным регулятором всасывания железа является белок *гепсидин* (пептид, экспрессируемый в печени, LEAP1), кодируемый геном *HAMP* и обладающий антимикробной активностью. Гепсидин вырабатывают гепатоциты в виде пропептида, состоящего из 84 аминокислот, затем он расщепляется на активный белок, содержащий 25 аминокислот, и мелкие циркулирующие полипептиды, состоящие из 20 и 23 аминокислот. Транскрипция гепсидина усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов и железа, а снижается при дефиците железа, гипоксии и неэффективном эритропоэзе. Гепсидин связывается с белком клеточного канала выведения железа ферропортином, вызывая его интернализацию и протеолиз, что препятствует высвобождению железа из макрофагов и клеток тонкой кишки. Так гепсидин снижает уровень железа в плазме крови. Таким образом, дефицит гепсидина приводит к повышению концентрации железа в плазме.

Регулируют содержание гепсидина и другие белки, участвующие в метаболизме железа, а именно: (1) гемоювелин (HJV), который экспрессируется в печени, сердце и скелетных мышцах; (2) рецептор трансферрина 2-го типа (TfR2), который в большой концентрации содержится в гепатоцитах и способствует поглощению связанного с трансферрином железа; (3) белок HFE, продукт гена гемохроматоза. Отсутствие экспрессии гепсидина из-за мутации его гена, а также генов *HJV, TfR2* и *HFE* приводит к развитию гемохроматоза. Среди этих мутаций самыми частыми являются мутации гена *HFE*. Мутации генов *HAMP* и *HJV* приводят к развитию тяжелого наследственного гемохроматоза, известного как *ювенильный гемохроматоз*. Мутации генов *HFE* и *TfR2* являются причиной *классического наследственного гемохроматоза взрослых*, более легкого заболевания по сравнению с ювенильным гемохроматозом. Мутации гена *FPN* вызывают *болезнь накопления железа*. Точный механизм, посредством которого белки HFE, HJV и TfR2 регулируют активность гепсидина и ферропортина, еще предстоит выяснить. Недавно было установлено, что сериновая протеаза (TMPRSS6) является рецептором железа и подавляет экспрессию *HAMP* [48].

Гемосидероз взрослых практически всегда ассоциируется с мутацией гена *HFE*, который локализуется на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p21.3, вблизи локуса гена *HLA*. Ген *HFE* кодирует синтез веществ, подобных молекулам HLA класса I, которые регулируют всасывание в тонкой кишке поступающего с пищей железа. Самой частой мутацией гена *HFE* является замена аминокислоты цистеин на тирозин в позиции 282 (C282Y) вследствие простой замены гуанина (G) на аденин (A) в нуклеотидной последовательности 845 (G845A). Такая мутация инактивирует белок и присутствует у 70–100% пациентов с диагнозом «наследственный гемохроматоз». Еще одной частой мутацией является H63D (замещение гистидина в позиции 63 на аспартат). У гомозигот с H63D и гетерозигот со смешанной мутацией C282Y/H63D отмечается лишь незначительное накопление железа.

Мутация C282Y обычно определяется у представителей европеоидной расы, тогда как мутация H63D распространена повсеместно. Частота гомозиготной мутации C282Y составляет 0,45% (1 на 220 человек), а гетерозиготной — 11%, что делает гемохроматоз одним из наиболее частых наследственных заболеваний человека. Однако пенетрантность этого заболевания очень низка даже у лиц с гомозиготной мутацией C282Y, т.е. даже при наличии генетического дефекта заболевание развивается далеко не у всех.

Морфология. Морфологические изменения при наследственном гемохроматозе: (1) *отложение гемосидерина* (по мере снижения интенсивности) в печени, поджелудочной железе, миокарде, гипофизе, надпочечниках, щитовидной и паращитовидных железах, суставах и коже (определяется при окрашивании бер-

линской лазурью или с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии); (2) *цирроз печени;* (3) *фиброз поджелудочной железы.* В печени на начальных стадиях заболевания железо выявляется в виде желтовато-золотистых гранул гемосидерина в цитоплазме перипортальных гепатоцитов, которые окрашиваются берлинской лазурью в синий цвет (рис. 18.26). По мере накопления железа отмечаются прогрессирующее вовлечение в процесс остальных гепатоцитов дольки, а также пигментация эпителия протоков и клеток Купфера. Железо обладает прямым гепатотоксическим эффектом, при этом характерно отсутствие воспаления. На этой стадии заболевания печень обычно несколько увеличена в размерах, плотная, цвета темного шоколада. Фиброзные септы образуются медленно, но в конечном итоге в интенсивно пигментированной печени формируется мелкоузловой цирроз.

Стандартом определения уровня железа в печени является биохимический метод. В норме содержание железа в ткани печени составляет менее 1000 мкг на 1 г сухой массы органа. У взрослых с наследственным гемохроматозом концентрация железа в ткани печени превышает 10 тыс. мкг на 1 г сухой массы органа. Содержание железа в ткани печени более 22 тыс. мкг на 1 г сухой массы сопровождается развитием фиброза и цирроза.

Поджелудочная железа становится интенсивно пигментированной, в ней наблюдаются диффузный интерстициальный фиброз, а также атрофия паренхимы. Гемосидерин выявляется в ацинарных клетках и в клетках островков Лангерганса, а иногда и в интерстициальной фиброзной строме. *Сердце* часто увеличено в размерах, в кардиомиоцитах присутствуют гранулы гемосидерина, придающие миокарду коричневый цвет. Может развиваться незначительный интерстициальный фиброз. Пигментация *кожи* только частично обусловлена отложением гемосидерина в макрофагах и фибробластах дермы, в основном же пигментация является результатом повышенной продукции меланина в эпидермисе. Комбинация механизмов пигментации обусловливает характерный аспидно-серый цвет кожи. При отложении гемосидерина в *синовиальной оболочке суставов* может развиться острый синовиит. Избыточное отложение пирофосфата кальция приводит к повреждению суставного хряща и полиартриту (*псевдоподагре*). *Яички* могут быть уменьшены в размерах или атрофичны, однако выраженная пигментация отсутствует. В данном случае атрофия является вторичной и возникает вследствие снижения уровня гонадотропина и тестостерона из-за нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Клинические признаки. Классический наследственный гемохроматоз чаще возникает у мужчин и редко манифестирует в возрасте до 40 лет. Основные проявления: гепатомегалия, боль в животе, пигментация кожи (особенно на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей), нарушения гомеостаза глюкозы или сахарный диабет вследствие разрушения островков поджелудочной железы, нарушение функции сердца (аритмия, кардиомиопатия) и атипичный артрит. Некоторые пациенты предъявляют жалобы, обусловленные гипогонадизмом (например, аменорея у женщин, импотенция и снижение либидо у мужчин). Классическая триада симптомов — пигментный цирроз печени с гепатомегалией, пигментация кожи и сахарный диабет — может отсутствовать вплоть до самой поздней стадии заболевания. Смерть может наступить в результате цирроза печени, поражения сердца и ГЦК. Риск развития ГЦК у лиц с гемохроматозом в 200 раз выше, чем в общей популяции, при этом лечение, направленное на снижение концентрации железа, не снижает риска развития опухоли.

К счастью, гемохроматоз легко диагностировать задолго до необратимого повреждения тканей. Для этого используют скрининговые методы: лабораторный анализ для выявления очень высоких концентраций железа и ферритина в сыворотке крови (при исключении других причин накопления железа в организме) и биопсию печени (по показаниям). Важен скрининг членов семьи пробанда. У гетерозигот также отмечается повышенное накопление железа, однако концентрация его не достигает того уровня, при котором происходит выраженное повреждение тканей. В настоящее время у большинства пациентов гемохро-

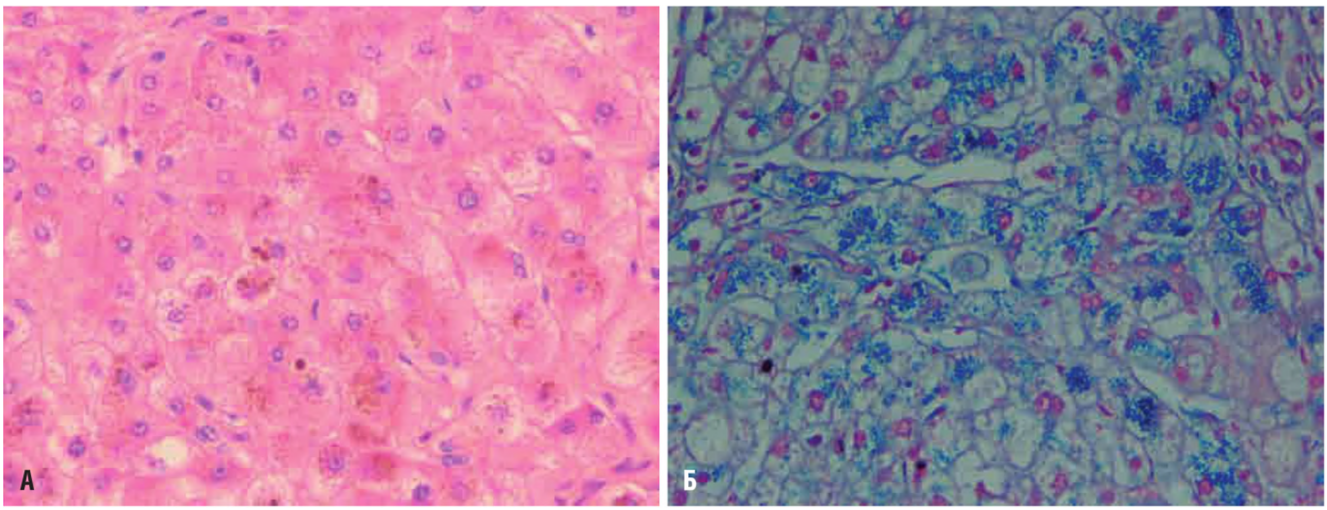


РИС. 18.26 Гистологические признаки наследственного гемохроматоза (ранняя стадия болезни, при которой структура печени не изменена). Темно-коричневые гранулы железа в гепатоцитах при окрашивании гематоксилином и эозином **(А)** и синие при окрашивании берлинской лазурью **(Б)**.

матоз диагностируют на субклинической, прецирротической стадии благодаря рутинному исследованию концентрации железа в сыворотке крови. Таким пациентам проводят регулярные кровопускания, что не влияет на продолжительность их жизни.

Гемохроматоз новорожденных (также называемый *врожденным гемохроматозом*) является заболеванием неизвестной этиологии, проявляющимся тяжелым поражением печени и выраженным внепеченочным отложением гемосидерина [49]. Гемохроматоз новорожденных не относят к наследственным заболеваниям, поскольку повреждение печени у новорожденного, приведшее к накоплению гемосидерина, произошло еще внутриутробно и может быть связано с поражением печени плода иммунной системой матери. Для постановки правильного диагноза необходимо обнаружение внепеченочных отложений гемосидерина в биоптате слизистой оболочки щеки. Проводят симптоматическую терапию, а в тяжелых случаях — трансплантацию печени.

Самыми частыми причинами гемосидероза являются *заболевания, сопровождающиеся неэффективным эритропоэзом*, в частности тяжелые формы талассемии (*см.* главу 14) и миелодиспластические синдромы (*см.* главу 13). При этих заболеваниях избыток железа возникает не только вследствие гемотрансфузий, но также в результате его повышенного всасывания. Сами по себе регулярные переливания крови в течение длительного периода времени (как у пациентов с хронической гемолитической анемией) также могут приводить к развитию системного гемосидероза и повреждению паренхиматозных органов. *Алкогольный цирроз печени* часто сопровождается умеренным повышением концентрации железа в клетках печени. Этот процесс является этанол-индуцированным перераспределением железа, а общее количество железа в организме возрастает незначительно. Более редкие формы накопления железа, напоминающие наследственный гемохроматоз, в частности *сидероз банту*, наблюдаются у жителей Африки, проживающих в регионах южнее Сахары. Заболевание развивается в результате употребления в большом количестве алкогольных напитков, брожение которых проходит в железной посуде. Кроме того, в этих популяциях возможны генетические нарушения, например мутации *FPN* [50]. Наконец, к накоплению железа в гепатоцитах также могут приводить хронические гепатиты B и C.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона[1] — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *ATP7B*, что приводит к нарушению выделения меди с желчью и неспособности печени встраивать медь в церулоплазмин [51]. Заболевание развивается из-за накопления меди в токсических количествах во многих тканях и органах, особенно в печени, головном мозге и глазах. В норме от 40 до 60% поступающей с пищей меди (2–5 мг/сут) всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки и транспортируется в печень системой воротной вены в комплексе с альбумином и гистидином. В печени этот комплекс диссоциирует, и свободную медь поглощают гепатоциты. Медь входит в состав некоторых ферментов, а также связывается с α_2-глобулином (апоцерулоплазмином), образуя церулоплазмин, который выделяется в кровь. Избыток меди выводится с желчью. От 90 до 95% меди, находящейся в плазме крови, содержится в церулоплазмине. В конечном итоге церулоплазмин выводится из циркуляции в результате захвата его клетками печени путем эндоцитоза и распада в лизосомах. Высвободившаяся медь поступает в желчь. Такие процессы (деградация и экскреция) являются основным путем выведения меди из организма. Общая масса меди в организме составляет 50–150 мг.

Ген *ATP7B*, расположенный на 13-й хромосоме, кодирует на канальцевой части мембраны гепатоцитов трансмембранную медьтранспортирующую АТФазу. Описано более 300 мутаций гена *ATP7B*, но не все они приводят к развитию заболевания. Большинство пациентов являются сложными гетерозиготами с разными мутациями каждого аллеля *ATP7B*. Максимальная частота мутантных аллелей равна 1 : 100, а распространенность заболевания составляет 1 : 30–50 тыс. населения (в США ≈ 9000 пациентов). Дефицит белка ATP7B приводит к нарушению транспорта меди в желчь и ее встраивания в состав церулоплазмина, а также подавляет выделение церулоплазмина в кровь. В результате этого происходит накопление меди в печени и снижение концентрации церулоплазмина в крови. Медь участвует в реакции Фентона, при которой вырабатываются АФК, повреждающие гепатоциты (*см.* главу 1). При болезни Вильсона обычно есть латентный период различной продолжительности, однако как только возможности печени по встраиванию меди в церулоплазмин будут исчерпаны, может внезапно развиться серьезное системное заболевание. При этом несвязанная медь поступает из печени в кровь, вызывая гемолиз эритроцитов и патологические изменения в других органах и тканях, например головном мозге, роговице, почках, костях, суставах и паращитовидных железах. Это сопровождается значительным усилением выведения меди с мочой.

Морфология. Обычно органом-мишенью при болезни Вильсона является печень, но также могут быть признаки поражения нервной системы. Изменения в печени разнообразны, а их спектр очень широк — от незначительных нарушений до массивного повреждения гепатоцитов. *Жировой гепатоз* может быть легкой или средней степени и сопровождаться вакуолизацией ядер (за счет накопления гликогена или воды), а иногда и очаговыми некрозами гепатоцитов. Изменения при *остром гепатите* сходны с проявлениями острого вирусного гепатита, однако сопровождаются жировым гепатозом. *Хронический гепатит* при болезни Вильсона проявляется умеренной или выраженной воспалительной инфильтрацией и некрозами гепатоцитов с признаками крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, вакуолизацией ядер гепатоцитов и наличием телец Маллори. При прогрессировании хронического гепа-

[1] В России это заболевание известно как болезнь Вильсона–Коновалова. — *Прим. научн. ред. перев.*

тита развивается *цирроз печени*. Редкое проявление заболевания — *массивный некроз печени*, который неотличим от некроза, вызванного вирусами или лекарственными препаратами. С помощью специальных методов окрашивания (родамином для выявления меди, орсеином для выявлении медь-ассоциированного белка) часто можно выявить отложение меди. Поскольку медь накапливается в ткани печени и при хроническом обструктивном холестазе, а также из-за невозможности отличить болезнь Вильсона от вирус- и лекарственно-индуцированного гепатитов при гистологическом исследовании, поставить правильный диагноз можно только при повышении концентрации меди в ткани печени свыше 250 мкг на 1 г сухой массы.

В *головном мозге* токсическому повреждению в первую очередь подвергаются базальные ядра, особенно ядра скорлупы, которые при аутопсии выглядят атрофичными или кистозно измененными. Практически у всех пациентов с вовлечением нервной системы выявляют зеленого или коричневого цвета отложения меди в десцеметовой оболочке в области лимба роговицы, называемые *кольцами Кайзера–Флейшера*.

Клинические признаки. Возраст, в котором болезнь Вильсона манифестирует, варьирует в широких пределах (средний возраст составляет 11,4 года), однако чаще первые симптомы появляются у пациентов в возрасте от 6 до 40 лет. Обычно это симптомы *острого* или *хронического заболевания печени*. В остальных случаях сначала появляются нейропсихические симптомы, включая как незначительные изменения поведения, так и выраженный психоз или *паркинсоноподобный синдром* (проявляющийся, например, тремором). Болезнь Вильсона диагностируют после биохимического исследования по снижению уровня церулоплазмина в сыворотке крови, увеличению содержания меди в печени (наиболее чувствительный и точный метод) и увеличению экскреции меди с мочой (наиболее специфический метод). Концентрация меди в сыворотке крови не является диагностическим критерием, т.к. она может быть сниженной, нормальной или повышенной в зависимости от стадии заболевания. Помогает в постановке диагноза выявление колец Кайзера–Флейшера. Раннее выявление болезни и длительная терапия хелатами (например, D-пеницилламином или триентином) либо препаратами цинка препятствуют прогрессированию заболевания. Лицам с гепатитом или инкурабельным циррозом показана трансплантация печени, что может привести к полному выздоровлению.

ДЕФИЦИТ α_1-АНТИТРИПСИНА

Дефицит α_1-антитрипсина — это аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерна очень низкая концентрация α_1-антитрипсина. Основная функция этого белка заключается в подавлении протеаз, в частности эластазы нейтрофилов, катепсина G и протеиназы 3, которые в норме выделяются нейтрофилами в месте воспаления. Дефицит α_1-антитрипсина приводит к развитию эмфиземы легких в результате активности протеаз (*см.* главу 15). α_1-Антитрипсин также вызывает заболевания печени вследствие накопления этого белка в гепатоцитах [52]. Кроме того, при дефиците α_1-антитрипсина могут наблюдаться кожный панникулит, аневризмы артерий, бронхоэктазы и гранулематоз Вегенера.

α_1-Антитрипсин — это малый гликопротеин плазмы, который состоит из 394 аминокислот и синтезируется преимущественно гепатоцитами. Он входит в семейство ингибиторов сериновых протеаз (серпины). Ген, расположенный на 14-й хромосоме, обладает высокой степенью полиморфизма.

Идентифицировано по меньшей мере 75 форм α_1-антитрипсина. Общее обозначение — Pi (protease inhibitor — ингибитор протеазы), а далее буквами в алфавитном порядке указывают позицию в изоэлектрическом геле. Двумя буквами обозначают генотип двух аллелей. Самый частый генотип — PiMM. Это генотип дикого типа, он присутствует у 90% людей. Большинство аллелей характеризуются заменами в полипептидной цепи, однако при этом вырабатывается нормальное количество функционально активного α_1-антитрипсина. Некоторые *дефицитные типы*, включая PiS, характеризуются умеренным снижением концентрации α_1-антитрипсина в сыворотке крови без клинических проявлений. При редком типе, обозначаемом *Pi-нуль*, α_1-антитрипсин в сыворотке крови вообще не определяется. Наиболее частой клинически значимой мутацией является PiZ. У гомозигот с генотипом PiZZ уровень циркулирующего α_1-антитрипсина составляет лишь 10% нормы. У таких лиц заболевание часто проявляется клинически. Экспрессия аллелей является аутосомно-кодоминантной, следовательно, у гетерозигот PiMZ — средний уровень α_1-антитрипсина в плазме крови. Среди жителей Северной Европы частота генотипа PiS составляет 6%, генотипа PiZ — 4%. Генотип PiZZ выявляют у 1 из 1800 живорожденных детей. Дефицит α_1-антитрипсина иногда очень рано проявляется поражением печени и является самой частой генетической причиной заболевания печени у новорожденных и детей.

Патогенез. При большинстве вариантов аллелей мРНК транскрибируется и α_1-антитрипсин нормально синтезируется и секретируется. При дефицитных типах присутствует избирательный дефект миграции этого белка из эндоплазматической сети в аппарат Гольджи. Это особенно выражено при полипептиде PiZ, для которого характерна замена единственной аминокислоты Glu на Lys в позиции 342. Мутантный α_1-антитрипсин Z (α_1-AT-Z) аномально складывается и полимеризуется, вызывая перегрузку эндоплазматической сети, что приводит к апоптозу клетки (*см.* главу 1, рис. 1.27). Точный механизм поражения печени белком α_1-AT-Z до конца не выяснен. Накопление α_1-AT-Z в эндоплазматической сети запускает серию процессов, включая аутофагоцитоз, митохондриальную дисфункцию и, возможно, активацию провоспалительного NF-κB, что повреждает гепатоциты [53]. У всех лиц с генотипом PiZZ происходит накопление α_1-AT-Z в эндоплазматической сети гепатоцитов, но только у 10–15% из них развивается заболевание.

Считается, что в повреждении печени могут играть определенную роль и другие генетические и экологические факторы.

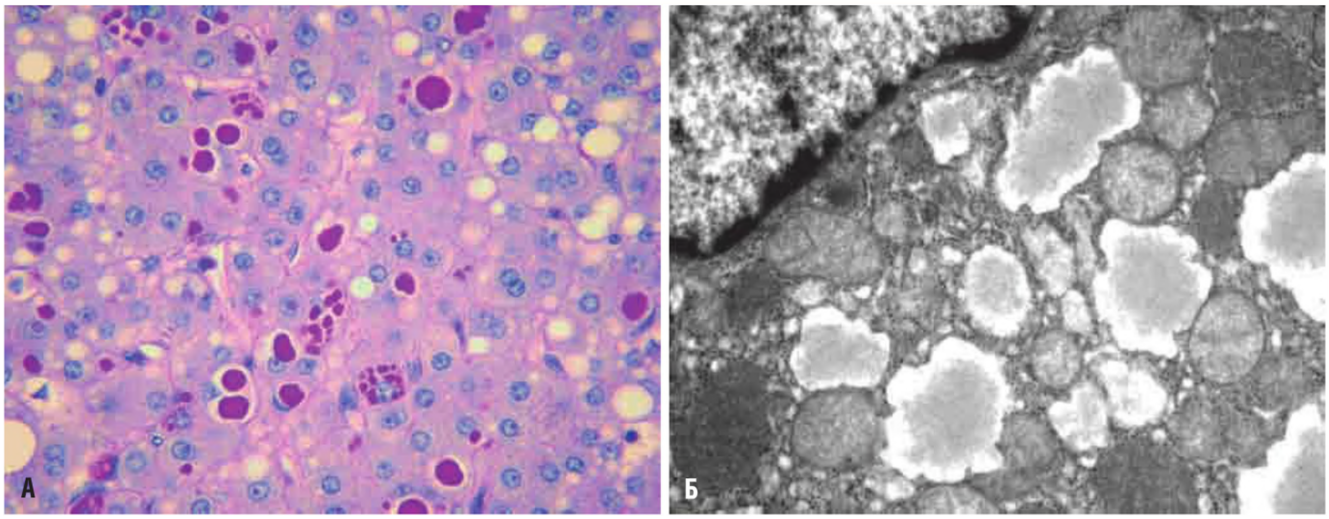


РИС. 18.27 Дефицит α_1-антитрипсина. **(А)** PAS-реакция выявляет характерные красные гранулы в цитоплазме гепатоцитов. **(Б)** На электронной микрофотографии показаны расширенные цистерны эндоплазматической сети.

Морфология. Дефицит α_1-антитрипсина характеризуется наличием в цитоплазме гепатоцитов округлых или овальных зернистых включений, которые при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином выглядят ацидофильными и нечетко отграниченными от окружающей цитоплазмы. Включения всегда PAS-положительные и устойчивые к действию диастазы (рис. 18.27). Такие же включения, но меньшего размера определяются у лиц с генотипами PiMZ и PiSZ. По неизвестным причинам большинство включений расположены в гепатоцитах, окружающих портальные тракты. Кроме того, количество гепатоцитов с включениями у пациентов с поражением печени не коррелирует с тяжестью патологии. Патологические изменения у гомозигот с генотипом PiZZ варьируют от гепатита новорожденных с холестазом (рис. 18.28) и фиброзом или без них (*см.* далее) до цирроза печени, развивающегося в детском возрасте, или медленно прогрессирующего хронического гепатита или цирроза печени, которые проявляются в более старшем возрасте. Почти во всех наблюдениях основным отличительным признаком поражения печени является наличие PAS-положительных включений. Редко присутствуют жировые изменения гепатоцитов и тельца Маллори. Диагностически значимые включения α_1-антитрипсина у младенцев могут отсутствовать, на вероятный дефицит α_1-антитрипсина может указывать жировой гепатоз.

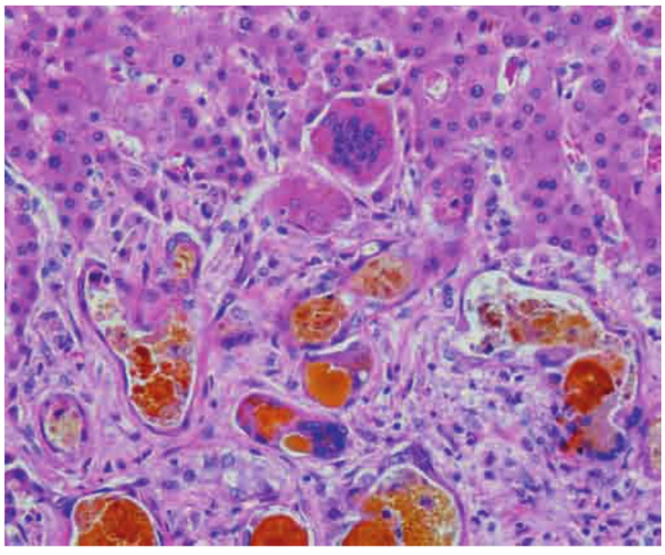


РИС. 18.28 Гепатит новорожденных, вызванный дефицитом α_1-антитрипсина. Признаки тяжелого холестаза.

Клинические признаки. У 10–20% новорожденных с дефицитом α_1-антитрипсина развивается гепатит с холестатической желтухой. У подростков симптомы заболевания могут ассоциироваться с гепатитом или циррозом печени. Гепатит может постепенно самопроизвольно купироваться и заканчиваться полным выздоровлением, а может становиться хроническим и прогрессировать до цирроза печени. Заболевание может не манифестировать клинически вплоть до развития цирроза печени в более позднем возрасте. У взрослых с генотипом PiZZ в 2–3% случаев наблюдается ГЦК, обычно в сочетании с циррозом печени. Основным методом лечения при тяжелом поражении печени является ортотопическая трансплантация. У пациентов с поражением легких самым важным моментом лечения является отказ от курения, т.к. оно усиливает развитие эмфиземы и деструкцию легочной ткани на фоне дефицита α_1-антитрипсина.

ХОЛЕСТАЗ НОВОРОЖДЕННЫХ

Длительная гипербилирубинемия из-за повышения концентрации связанного билирубина у новорожденных, обозначаемая термином «холестаз новорожденных», развивается у ≈ 1 из 2500 живорожденных детей. Основными причинами, приводящими к гипербилирубинемии у новорожденных, являются *холангиопатии*, в первую очередь *атрезия желчных протоков* (*см.* далее), а также ряд заболеваний у новорожденных, сопровождающихся повышением уровня связанного билирубина в крови и обозначаемых как *гепатит новорожденных*. Холестаз и гепатит новорожденных не

являются отдельными нозологическими единицами, для них также не обязательно наличие воспаления. При диагностике холестаза новорожденных прежде всего нужно исключить токсические, метаболические и инфекционные поражения печени, самые частые из которых перечислены в табл. 18.7. Если все причины исключены, синдром описывают как *идиопатический гепатит новорожденных*, клинически очень сходный с атрезией внепеченочных желчных протоков. Большинство заболеваний, сочетающихся с холестазом новорожденных, наблюдаются редко. Идиопатический гепатит новорожденных составляет ≈ 50% наблюдений, атрезия внепеченочных желчных протоков — 20%, дефицит α_1-антитрипсина — 15% наблюдений. Дифференциальная диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков и необструктивного холестаза новорожденных имеет большое значение, т.к. эти заболевания лечат по-разному: при атрезии внепеченочных желчных протоков нужно хирургическое вмешательство (операция Касаи), но у детей с другими заболеваниями хирургическое вмешательство может неблагоприятно сказаться на течении болезни. К счастью, в 90% случаев распознать заболевания можно по клиническим признакам и результатам биопсии печени (или без нее). У больных детей возникает желтуха, моча становится темной, стул — ахоличным, развивается гепатомегалия. Возможно нарушение синтетической функции печени, например в виде гипопротеинемии. Биопсия печени играет решающую роль в дифференциальной диагностике гепатита новорожденных и холангиопатии.

ТАБЛИЦА 18.7 Основные причины холестаза новорожденных

Обструкция желчных протоков
Атрезия внепеченочных желчных протоков
Инфекции
Цитомегаловирус
Бактериальный сепсис
Инфекции мочевыводящих путей
Сифилис
Токсины
Лекарственные препараты
Парентеральное питание
Метаболические нарушения
Тирозинемия
Болезнь Нимана–Пика
Галактоземия
Нарушение синтеза желчных кислот
Дефицит α_1-антитрипсина
Кистозный фиброз
Другие причины
Шок/гипоперфузия
Индийский детский цирроз печени
Синдром Алажиля (гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков)
Идиопатический гепатит новорожденных

Морфология. Морфологические признаки гепатита новорожденных: перестройка долек с очаговым апоптозом и некрозом гепатоцитов, панлобулярная гигантоклеточная трансформация гепатоцитов (рис. 18.29), выраженные гепатоцеллюлярные и канальцевые холестазы, незначительная инфильтрация портальных трактов мононуклеарными клетками, реактивные изменения клеток Купфера и очаги внекостномозгового кроветворения в ткани печени. Такой преимущественно паренхиматозный характер повреждения может постепенно сменяться повреждением протокового типа с пролиферацией мелких желчных протоков и фиброзом портальных трактов. В этом случае его очень сложно отличить от обструктивной атрезии внепеченочных желчных протоков.

Заболевания внутрипеченочных желчных протоков

В этом разделе будут рассмотрены три заболевания внутрипеченочных желчных протоков: *вторичный билиарный цирроз печени*, *первичный билиарный цирроз печени* и *первичный склерозирующий холангит* (табл. 18.8). Вторичный билиарный цирроз печени обычно осложняет длительно существующую обструкцию внепеченочных желчных протоков. Первичный билиарный цирроз печени — это заболевание, сопровождающееся разрушением внутрипеченочных желчных протоков. При первичном склерозирующем холангите поражаются как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки. Необходимо отметить, что поражение внутрипеченочных желчных протоков часто сопровождает некоторые заболевания (например, лекарственно-индуцированную болезнь печени, вирусный гепатит), трансплантацию печени и болезнь «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга.

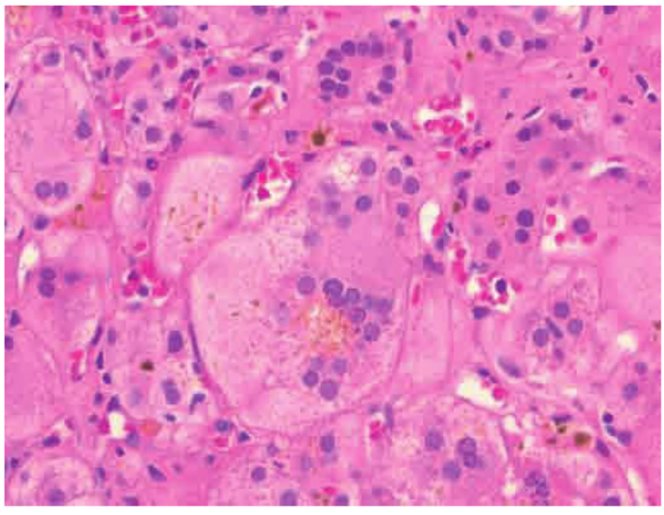


РИС. 18.29 Гепатит новорожденных. Видны многоядерные гигантские гепатоциты.

ТАБЛИЦА 18.8 Отличительные признаки основных заболеваний внутрипеченочных желчных протоков

	Вторичный билиарный цирроз печени	Первичный билиарный цирроз печени	Первичный склерозирующий холангит
Причины	Обструкция внепеченочных желчных протоков: атрезия желчных протоков, желчные камни, стриктуры, карцинома головки поджелудочной железы	Возможно, аутоиммунные	Неизвестны, возможно аутоиммунные; от 50 до 70% наблюдений сочетаются с воспалительными заболеваниями толстой кишки
Половая предрасположенность	Нет	Женщины : мужчины — 6 : 1	Женщины : мужчины — 1 : 2
Жалобы и симптомы	Зуд, желтуха, недомогание, темная моча, осветленный стул, гепатоспленомегалия	Такие же, как при вторичном билиарном циррозе печени; постепенное развитие	Такие же, как при вторичном билиарном циррозе печени; постепенное развитие
Лабораторные изменения	Гипербилирубинемия (из-за связанного билирубина), повышение уровня щелочной фосфатазы, желчных кислот, холестерина в сыворотке крови	Такие же, как при вторичном билиарном циррозе печени, плюс повышение уровня аутоантител IgM в сыворотке крови (особенно антимитохондриальных антител М2)	Такие же, как при вторичном билиарном циррозе печени, плюс повышение уровня IgM в сыворотке крови, гипергаммаглобулинемия
Типичные патологические изменения до развития цирроза печени	Выраженные стазы желчи в желчных протоках, пролиферация желчных протоков с окружающей инфильтрацией нейтрофилами, отек портальных трактов	Выраженные лимфоцитарные инфильтраты в портальных трактах с гранулематозной деструкцией желчных протоков	Перипротоковый фиброз в портальных трактах, сегментарный стеноз внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков

Ig — иммуноглобулин.

ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Длительная обструкция внепеченочных желчных протоков приводит к серьезным изменениям печени. Самыми частыми причинами такой обструкции у взрослых являются *внепеченочный холелитиаз* (*см.* далее), *опухоли* желчных протоков или головки поджелудочной железы и стриктуры, появляющиеся в результате предшествующих *хирургических вмешательств*. Обструктивные заболевания желчных протоков у детей включают атрезию желчных протоков, кистозный фиброз, кисты общего желчного протока (кистозная аномалия внепеченочных желчных протоков; *см.* далее) и синдромы, при которых снижено количество желчных протоков. Начальные морфологические признаки *холестаза*, которые были описаны ранее, полностью обратимы при разрешении обструкции. Однако вторичное воспаление, возникающее в результате обструкции желчных протоков, запускает развитие перипортального фиброза, который в конечном итоге приводит к образованию рубцов и ложных долек (*вторичному билиарному циррозу печени*). Субтотальная обструкция может способствовать развитию вторичной бактериальной инфекции желчных путей (*восходящий холангит*), которая усугубляет воспалительное повреждение. При этом самыми частыми возбудителями являются кишечная палочка и энтерококки.

Морфология. В терминальной стадии заболевания на фоне обструкции желчных протоков печень становится желто-зеленой, также наблюдается выраженная иктеричность тканей и жидкостей тела. На срезе определяется мелкоузловатая структура паренхимы (рис. 18.30). Гистологическая картина характеризуется наличием грубых фиброзных перегородок, разделяющих ткань печени на мозаичные структуры. В перегородках расположены растянутые мелкие и крупные желчные протоки, в просвете которых часто содержится плотный пигмент. Определяется выраженная *пролиферация*

РИС. 18.30 Вторичный билиарный цирроз печени (терминальная стадия). На сагиттальном срезе печени определяются мелкоузловатая структура паренхимы и окрашивание ее желчью.

мелких желчных протоков, особенно расположенных между перегородками на месте бывших портальных трактов и паренхимы. Признаки холестаза в паренхиме могут быть выражены и часто сопровождаются распространенной *волнистой дегенерацией гепатоцитов* и формированием *«озер желчи»*. Однако после начала формирования регенеративных узелков желчные стазы могут становиться менее выраженными. Восходящая бактериальная инфекция способствует выраженной нейтрофильной инфильтрации желчных протоков. Могут развиваться тяжелый пилефлебит и холангиогенные абсцессы.

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Первичный билиарный цирроз печени — это воспалительное аутоиммунное заболевание, поражающее главным образом внутрипеченочные желчные протоки. Первым признаком этого заболевания является наличие негнойной воспалительной деструкции внутрипеченочных желчных протоков среднего диаметра. Это сопровождается воспалением портальных трактов, рубцеванием и последующим развитием печеночной недостаточности и цирроза печени [54]. Диагноз «первичный билиарный цирроз печени» пациент воспринимает с ужасом, хотя цирроз печени разовьется у него через много лет, особенно в тех случаях, когда диагноз ставят на ранней прецирротической стадии.

Первичный билиарный цирроз печени может развиться в возрасте от 20 до 80 лет, пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. Женщины заболевают в 6 раз чаще мужчин. Заболеваемость первичным билиарным циррозом печени в США составляет 27 случаев на 1 млн населения: 7 случаев среди мужчин и 45 случаев среди женщин. Заболеваемость и распространенность первичного билиарного цирроза печени ежегодно увеличиваются. При этом отмечается четкое географическое распределение, что позволяет предположить важную роль генетических и экологических факторов в патогенезе заболевания. Члены семей пациентов с первичным билиарным циррозом печени имеют повышенный риск развития заболевания. Обычно болезнь начинается с жалоб на быструю утомляемость и кожный зуд. Типичными признаками являются увеличение печени и ксантелазмы века, развивающиеся в результате скопления в медиальной части века макрофагов, нагруженных холестерином. В 25–40% наблюдений отмечают гиперпигментацию вследствие накопления меланина, а также воспалительную артропатию. Поздними проявлениями заболевания являются симптомы хронического заболевания печени, например телеангиэктазии. Через 20 лет или позднее развиваются цирроз печени и его осложнения, включая портальную гипертензию с кровотечениями из варикозно расширенных вен и печеночную энцефалопатию.

Практически всегда, даже на начальных стадиях заболевания, отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы и холестерина в сыворотке крови. Гипербилирубинемию выявляют на более поздних стадиях заболевания, что обычно указывает на начало печеночной недостаточности. *Антимитохондриальные антитела* присутствуют в плазме крови у 90–95% пациентов. Эти антитела высокоспецифичны для первичного билиарного цирроза печени и вместе с повышенными уровнями щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы являются маркерами холестаза.

Патогенез. Патогенез первичного билиарного цирроза неизвестен. Предполагают множество потенциальных механизмов патогенеза, включая нарушение экспрессии молекул MHC класса II в эпителиальных клетках желчных протоков, скопление аутореактивных Т-клеток вокруг желчных протоков, воздействие на гепатоциты антимитохондриальных антител (аутоантител, специфических для первичного билиарного цирроза печени), а также других антител на компоненты клетки, среди которых белки ядерных пор и центромерные белки [55]. Антимитохондриальные антитела направлены против компонента E2 пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2). У этих пациентов также присутствуют PDC-E2-специфические Т-клетки, что подтверждает концепцию иммуноопосредованного патогенеза первичного билиарного цирроза печени [56].

Морфология. Первичный билиарный цирроз печени является типичным примером состояний, приводящих к *фиброзу мелких желчных протоков* и *циррозу*. Первичный билиарный цирроз печени — это очаговое и морфологически очень вариабельное заболевание с разной степенью выраженности изменений в различных участках печени. На прецирротической стадии *портальные тракты инфильтрированы* многочисленными лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и небольшим количеством эозинофилов. В междольковых желчных протоках, также инфильтрированных лимфоцитами, могут присутствовать неказеозные гранулемы (рис. 18.31), при этом сами протоки подвергаются прогрессирующему разруше-

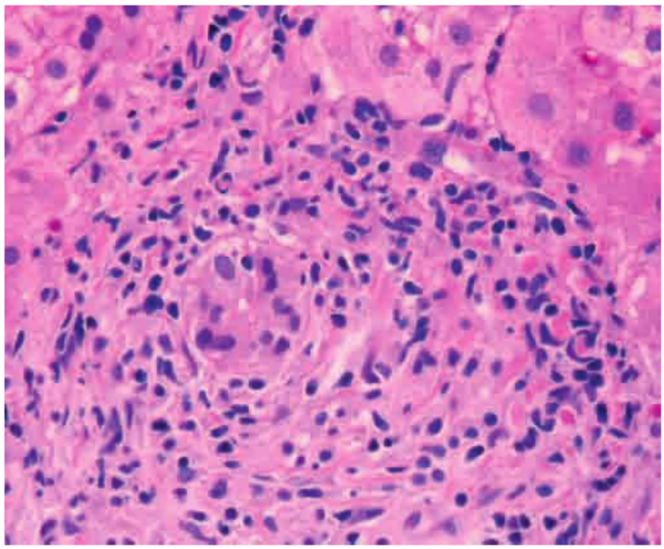


РИС. 18.31 Первичный билиарный цирроз печени. Выраженное расширение портальных трактов за счет инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками. Вокруг желчного протока формируется гранулема с признаками деструктивных изменений.

нию. Со временем нарушение внутрипеченочного тока желчи приводит ко вторичному повреждению печени. В портальных трактах проксимальнее поврежденных желчных протоков отмечаются пролиферация желчных канальцев, воспаление и некроз прилегающей перипортальной паренхимы печени, в которой образуются генерализованные холестазы. Спустя годы рубцевание портальных трактов и необратимый мостовидный фиброз приводят к циррозу печени.

В начале заболевания печень выглядит нормальной, однако по мере прогрессирования первичного билиарного цирроза печени желчные стазы придают ей зеленоватый цвет. Капсула печени остается гладкой и блестящей до момента появления бугристости, отражающей формирование фиброзных септ. Этот признак указывает на выраженный мономорфный мелкоузловой цирроз. Масса печени в начале заболевания не изменена или немного увеличена из-за воспаления, но по мере прогрессирования болезни неуклонно снижается. В большинстве случаев макроскопическая картина на терминальной стадии заболевания неотличима от таковой при вторичном билиарном циррозе печени или при циррозе печени после хронического гепатита, вызванного другими причинами.

Клинические признаки. В начальной стадии заболевание может протекать бессимптомно, и пациенты не предъявляют никаких жалоб в течение многих лет. Со временем появляются первые признаки: зуд, недомогание и дискомфорт в животе, позднее к ним присоединяются гиперпигментация кожи, ксантелазмы, стеаторея и связанные с нарушением всасывания витамина D остеомаляция и/или остеопороз. В терминальной стадии заболевания становятся выраженными системные симптомы, такие как желтуха и признаки печеночной недостаточности, включая портальную гипертензию и кровотечение из варикозно расширенных вен. Пациенты с первичным билиарным циррозом печени имеют повышенный риск развития ГЦК. Основными причинами смерти при первичном билиарном циррозе печени является печеночная недостаточность, массивные кровотечения из варикозно расширенных вен и вторичные инфекции. У лиц с первичным билиарным циррозом печени могут быть и внепеченочные проявления аутоиммунного поражения, например сухость слизистой оболочки глаз и рта (синдром Шегрена), системный склероз, тиреоидит, ревматоидный артрит, феномен Рэйнальда, мембранозная нефропатия, целиакия. Специфическое лечение первичного билиарного цирроза печени отсутствует, однако применение уродезоксихолевой кислоты на ранней стадии заболевания приводит к полной ремиссии и увеличивает продолжительность жизни в 25–30% случаев. Механизм действия уродезоксихолевой кислоты не ясен. У пациентов на поздних стадиях заболевания оптимальным методом лечения является трансплантация печени.

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Первичный склерозирующий холангит — это хроническое заболевание, характеризующееся неспецифическим воспалением, облитерирующим фиброзом и стриктурами внутри- и внепеченочных желчных протоков с расширением интактных сегментов протоков [57]. Характерная неравномерность накопления контрастного вещества при рентгенографии внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков является следствием неравномерного чередования стриктур и расширений пораженных протоков. Первичный склерозирующий холангит часто сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника (*см.* главу 17), в частности с НЯК, который выявляется у ≈ 70% пациентов с первичным склерозирующим холангитом. Напротив, распространенность первичного склерозирующего холангита среди лиц с язвенным колитом составляет ≈ 4%. Первичный склерозирующий холангит обычно возникает в возрасте 20–60 лет и преобладает у мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1) (*см.* табл. 18.8 для сравнения с первичным и вторичным билиарным циррозом печени).

Патогенез. Некоторые особенности заболевания позволяют предположить, что оно возникает в результате иммуноопосредованного повреждения желчных протоков. К таким особенностям относят присутствие Т-лимфоцитов в перипротоковой строме, большой объем циркулирующих аутоантител и связь с НЯК. Считается, что Т-лимфоциты, активированные в слизистой оболочке кишки, поступают в печень, где распознают антигены желчных протоков, перекрестно реагирующие с антигенами кишечника. Возможно, поражение желчных протоков происходит в исходе перекрестной реакции между антигенами желчных протоков и антигенами кишечных бактерий и продуктами их жизнедеятельности. У лиц с первичным склерозирующим холангитом наиболее часто выявляют антигладкомышечные и антиядерные антитела, ревматоидный фактор и атипичные p-ANCA, которые дают характерное перинуклеарное окрашивание, однако направлены против белков ядерной оболочки, а не против миелопероксидазы, как должно быть. Атипичные p-ANCA выявляют у 80% пациентов с первичным склерозирующим холангитом, но роль этих антител в патогенезе заболевания неизвестна. Ближайшие родственники лиц, страдающих первичным склерозирующим холангитом, имеют высокий риск развития данного заболевания. Как и многие другие иммуноопосредованные заболевания, первичный склерозирующий холангит ассоциируется с преобладанием определенных гаплотипов MHC классов I и II [58].

Морфология. Первичный склерозирующий холангит проявляется фиброзирующим холангитом с лимфоцитарной инфильтрацией, прогрессирующей атрофией эпителия желчных протоков и облитерацией их просвета (рис. 18.32). Концентрический перипротоковый фиброз вокруг пораженных протоков (*«луковичный» склероз*) приводит к исчезновению протоков, а на их месте образуется плотный фиброзный тяж. Между участками стриктур желчные протоки расширяются и воспаляются, что вызвано, вероятно, обструкцией нижерасположенных участков. По мере прогрессирования заболевания в печени появляются признаки выраженного холестаза, переходящего в билиарный цирроз,

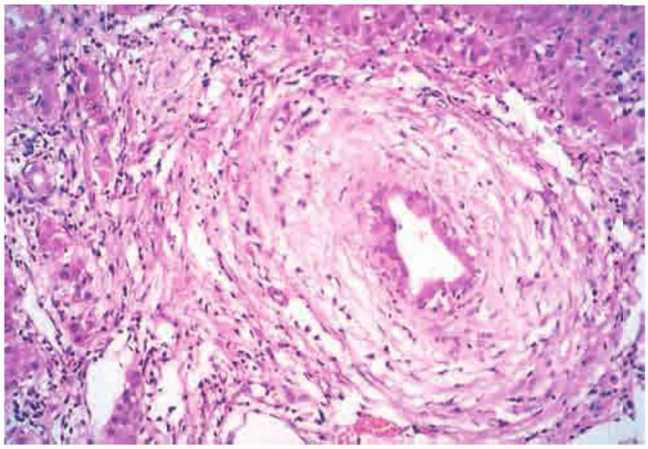


РИС. 18.32 Первичный склерозирующий холангит. Желчный проток с признаками дегенерации окружен плотным концентрическим фиброзом («луковичный» склероз).

схожий с таковым при первичном и вторичном билиарном циррозе печени.

Клинические признаки. При бессимптомном течении указывать на заболевание может только персистирующее повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови. В некоторых случаях отмечаются прогрессирующая утомляемость, кожный зуд и желтуха. Заболевание протекает в хронической форме в течение 5–17 лет. При этом у лиц с тяжелым течением первичного склерозирующего холангита присутствуют симптомы хронического поражения печени: снижение массы тела, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен и энцефалопатия. У ≈ 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом развивается *холангиокарцинома* (существенно чаще, чем в общей популяции). Также среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом выше заболеваемость хроническим панкреатитом и ГЦК. Недавно был выделен особый тип первичного склерозирующего холангита, сопровождающийся повышением уровня IgG4 и сочетающийся с аутоиммунным панкреатитом [59]. Специфическое лечение первичного склерозирующего холангита отсутствует. При кожном зуде используют холестерамин, а для облегчения симптомов заболевания проводят эндоскопическое расширение протоков со сфинктерэктомией или стентированием. Основным методом лечения пациентов в терминальной стадии заболевания является *трансплантация печени*.

АНОМАЛИИ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И КИСТЫ ПЕЧЕНИ

Описана гетерогенная группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение строения и уменьшение количества внутрипеченочных желчных протоков. Такие состояния могут быть выявлены случайно при лучевых методах исследования, во время оперативного вмешательства или аутопсии. Первые симптомы этих патологических состояний проявляются в детском и подростковом возрасте и представлены гепатоспленомегалией и портальной гипертензией при отсутствии нарушений функции печени. К этой группе заболеваний относят: (1) комплексы Мейенбурга; (2) поликистозную болезнь печени; (3) врожденный фиброз печени; (4) болезнь Кароли; (5) синдром Алажиля.

Комплексы Мейенбурга представляют собой мелкие скопления в портальных трактах или рядом с ними умеренно расширенных желчных протоков, окруженных фиброзной, иногда гиалинизированной «муфтой». Эти скопления часто описывают как гамартомы желчных протоков (рис. 18.33). Комплексы Мейенбурга часто не имеют клинического значения, за исключением необходимости дифференцировать их с метастазами в печень.

Поликистозная болезнь печени. При этом заболевании в печени выявляют множественные диффузно расположенные кисты; их число может варьировать от единиц до сотен (рис. 18.34). Кисты, выстланные кубическим или уплощенным эпителием, заполнены светло-желтым содержимым.

Врожденный фиброз печени. При этом состоянии портальные тракты увеличены за счет неровных широких пучков коллагеновых волокон, которые также образуют фиброзные септы, разделяющие ткань печени на неравномерные островки. В фиброзной ткани расположены желчные протоки неправильной формы, соединяющиеся с нормальными желчными протоками. Такая аномалия развивается в связи с персистированием эмбриональных желчных протоков и последующим фиброзом портальных трактов, возникающим через определенный период времени. У лиц с врожденным фиброзом печени редко развивается цирроз, но могут возникать осложнения в виде портальной гипертензии и кровотечений из варикозно расширенных вен.

Болезнь Кароли. При этом заболевании крупные внутрипеченочные протоки сегментарно расширены и могут содержать густую желчь. Изолированные формы встречаются редко; обычно болезнь сочетается с

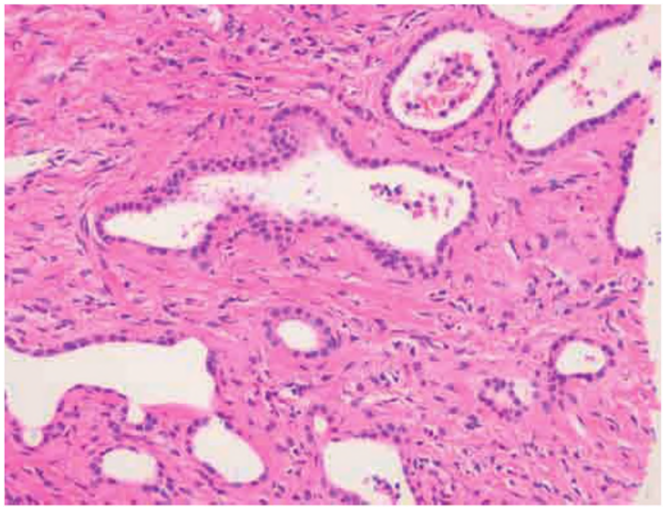


РИС. 18.33 Гамартома желчных протоков (комплекс Мейенбурга). Отмечаются расширенные, неправильной формы желчные протоки.

РИС. 18.34 Поликистозная болезнь печени.

фиброзом портальных трактов по типу врожденного фиброза печени. Заболевание часто осложняется внутрипеченочным холелитиазом (*см.* далее), холангитом, абсцессами печени и портальной гипертензией. Лица с болезнью Кароли и врожденным фиброзом печени имеют повышенный риск развития холангиокарциномы.

Каждое из четырех описанных патологических состояний может сочетаться с поликистозной болезнью почек. Наиболее частым экстраренальным проявлением аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, вызванной мутацией гена *PKD1* (*см.* главу 20), являются одиночные или множественные кисты печени, развивающиеся у 75–90% пациентов с таким заболеванием почек [60]. Поликистозная болезнь печени, вызванная мутацией гена *PRKCSH* (который кодирует основание 80K-H протеинкиназы C), не сочетается с поликистозной болезнью почек [61]. Врожденный фиброз печени ассоциируется с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, вызванной мутацией гена *PKHD1* (поликистозная болезнь почек и печени) [62]. Точный патогенез этих заболеваний желчных путей и их связь с поликистозной болезнью почек остаются неясными.

Синдром Алажиля. Это редкое аутосомно-доминантное полиорганное заболевание, характеризующееся дисплазией внутрипеченочных желчных протоков (*артериопеченочная дисплазия*). Причина синдрома — мутации или делеции гена, расположенного на хромосоме 20p и кодирующего синтез белка Jagged1. Jagged1 является поверхностным клеточным белком, действующим как лиганд для рецептора Notch (*см.* главу 3). Мутации *Jagged* выявляют у 94% лиц с клинически выявленным синдромом Алажиля, у остальных пациентов есть мутация рецептора Notch-2 [63]. Сигнальный путь Jagged1/Notch регулирует метаболизм клетки и участвует в развитии систем органов, которые поражаются при синдроме Алажиля. Основные клинические признаки синдрома: (1) хронический холестаз; (2) периферический стеноз легочной артерии; (3) бабочкообразные дефекты дужек позвонков; (4) офтальмологический дефект, известный как задний эмбриотоксон; (5) крупные черты лица у больного. Пациенты могут доживать до зрелого возраста, но имеют высокий риск развития печеночной недостаточности и ГЦК.

Нарушения кровообращения

Через печень протекает большое количество крови, поэтому неудивительно, что любые нарушения кровообращения оказывают на орган серьезное воздействие. В большинстве случаев клинически значимые нарушения функции печени не наблюдаются, хотя присутствует выраженное изменение морфологии печени. Такие состояния условно можно разделить на 3 группы: (1) нарушение притока крови к печени; (2) нарушение внутрипеченочного кровотока; (3) нарушение оттока крови от печени (рис. 18.35).

НАРУШЕНИЕ ПРИТОКА КРОВИ К ПЕЧЕНИ

Заболевания, нарушающие кровоток в печеночной артерии

Благодаря двойному кровоснабжению органа инфаркты печени встречаются редко. Несмотря на это, тромбоз или сдавление ветвей печеночной артерии при эмболии (рис. 18.36), опухолевом поражении, узелковом полиартериите (*см.* главу 11) или сепсисе может привести к очаговому инфаркту, который обычно имеет вид участка светло-коричневого цвета, а иногда

РИС. 18.35 Группы и признаки нарушений печеночного кровотока.

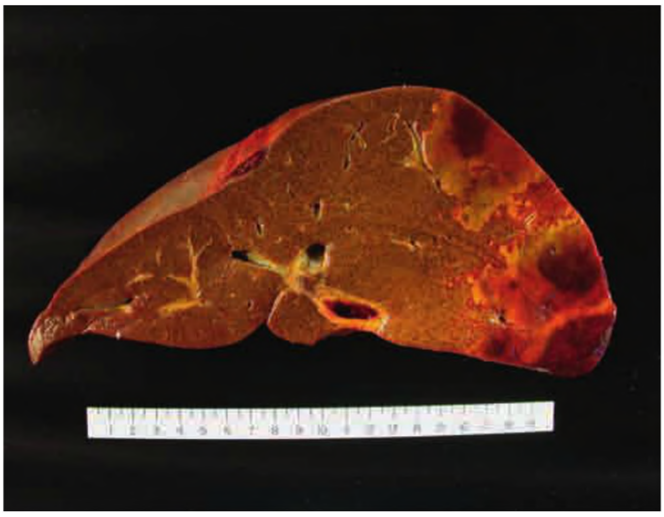


РИС. 18.36 Инфаркт печени. Тромб обтурировал периферическую ветвь печеночной артерии и сдавил прилегающую воротную вену. Дистальнее определяется бледный участок ткани печени с геморрагическим венчиком.

может быть геморрагическим вследствие пропитывания зоны некроза кровью из системы воротной вены. Нарушение притока крови по печеночной артерии не всегда приводит к ишемическому некрозу органа, особенно при отсутствии сопутствующих заболеваний печени. Ретроградного артериального кровотока по дополнительным сосудам, анастомозирующим с системой воротной вены, обычно бывает достаточно для адекватного кровоснабжения паренхимы печени. Единственным исключением является тромбоз печеночной артерии в трансплантате печени, что, как правило, приводит к инфаркту основных желчных протоков и отторжению органа.

Обструкция и тромбоз воротной вены

Блокада внепеченочного отдела воротной вены может протекать бессимптомно и практически не отражаться на функции печени или стать серьезным и жизнеугрожающим состоянием. В большинстве случаев наблюдается промежуточное состояние. Для окклюзии воротной вены или ее основных ветвей характерны боль в животе и симптомы портальной гипертензии (в большинстве случаев), главным образом варикозное расширение вен пищевода, которые склонны к разрыву. Асцит нехарактерен, т.к. блокада является пресинусоидальной, но если он присутствует, то часто является массивным и трудноустранимым. Асцит больше характерен для цирроза печени и возникает в результате блокады кровотока на уровне синусоидов, а также гипердинамического кровообращения. Острое нарушение оттока крови от непарных органов брюшной полости приводит к их выраженному полнокровию и развитию инфаркта кишечника.

Обструкцию внепеченочного отдела воротной вены могут вызвать следующие состояния (в ≈ 30% случаев выявить причину не удается):

- субклиническая окклюзия воротной вены при пупочном сепсисе новорожденных или катетеризации пупочной вены; может проявиться спустя многие годы кровотечениями из варикозно расширенных вен и асцитом;
- внутрибрюшной сепсис, вызванный острым дивертикулитом или аппендицитом и приведший к пилефлебиту (воспалению воротной вены);
- врожденные или приобретенные заболевания, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, включая тромбозы после хирургических вмешательств и миелопролиферативные синдромы;
- травма;
- панкреатит и злокачественная опухоль поджелудочной железы, которые способствуют развитию тромбоза селезеночной вены, распространяющемуся в воротную вену;
- инвазия ГЦК в воротную вену;
- цирроз печени, сочетающийся с тромбозом воротной вены (≈ 25% случаев тромбоза).

При остром тромбозе может возникать *обструкция внутрипеченочных ветвей воротной вены*. Тромбоз не приводит к развитию ишемического инфаркта, результатом тромбоза является образование четко отграниченного участка красно-синего цвета, называемого *инфарктом Зана*. Некроз в данном участке отсутствует, отмечаются лишь выраженная атрофия гепатоцитов и стазы в расширенных синусоидах. Инвазия в систему воротной вены первичных или вторичных злокачественных опухолей печени может перекрывать приток крови к печени по воротной вене. Разрастание ГЦК может вызвать окклюзию даже внепеченочного отдела воротной вены.

Нецирротический портальный фиброз и идиопатическая портальная гипертензия. Эти заболевания имеют сходные признаки: портальную гипертензию и умеренно выраженный портальный фиброз без цирроза печени [64]. Нецирротический портальный фиброз распространен в Индии и обычно проявляется кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Идиопатическая портальная гипертензия, описанная в Японии, преобладает среди женщин и, как правило, проявляется спленомегалией. Патогенез этих заболеваний неизвестен. Предполагается, что они могут возникать в результате бактериальной инфекции кишечника, осложненной септической эмболией воротной вены. Другим предполагаемым механизмом развития может быть фиброз ветвей воротной вены, связанный с повышением экспрессии VCAM-1. Гистологически отмечают различную степень вовлечения в процесс портальных трактов, при этом только в некоторых из них выявляют повышенное количество соединительной ткани и фиброз. Кроме того, наблюдается облитерация мелких ветвей воротной вены. Такую гистологическую картину иногда описывают как *склероз печени* или *облитерирующую портальную венопатию*.

НАРУШЕНИЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА

Самой частой причиной обструкции внутрипеченочного кровотока является цирроз печени (*см.* ранее).

Кроме того, окклюзию синусоидов может вызывать небольшая группа серьезных заболеваний. При серповидно-клеточной анемии синусоиды печени могут быть забиты серповидными эритроцитами (рис. 18.37) либо клетки Купфера фагоцитируют эти эритроциты, что приводит к развитию панлобулярного некроза печени. К окклюзии синусоидов может привести ДВС. Окклюзия перипортальных синусоидов и некроз паренхимы могут развиваться во время беременности как осложнение эклампсии (*см.* далее). Клетки метастатических опухолей (например, карциномы молочной железы, лимфомы, злокачественной меланомы) могут заполнять синусоиды печени даже при небольших метастазах. Нарушение кровотока в сочетании с массивным некрозом гепатоцитов приводит к молниеносной печеночной недостаточности.

Пассивный венозный застой и центролобулярный некроз

Эти печеночные проявления нарушений системного кровообращения рассмотрим вместе, т.к. они представляют собой прямую и обратную морфологическую взаимосвязь. Такие изменения часто выявляют при аутопсии умерших от нетравматических причин, т.к. эти изменения служат проявлением предтерминальной стадии недостаточности кровообращения.

Декомпенсация правых отделов сердца приводит к венозному застою в печени. Печень слегка увеличена, капсула ее напряжена и цианотична, край закруглен. Микроскопически выявляют полнокровие центролобулярных синусоидов. Со временем центролобулярные гепатоциты атрофируются в результате выраженного и длительного сдавления печеночных балок.

Левожелудочковая недостаточность или *шок* могут привести к гипоперфузии и гипоксии печени, которые станут причиной *центролобулярного некроза* (ишемического коагуляционного некроза гепатоцитов в центральных отделах дольки). В большинстве наблюдений единственным клиническим проявлением центролобулярного некроза является преходящее повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, однако иногда для появления легкой или умеренной желтухи достаточно повреждения паренхимы.

Сочетание гипоперфузии и ретроградного полнокровия приводит к развитию *геморрагического центролобулярного некроза*. Печень на срезе имеет пестрый вид вследствие наличия участков кровоизлияний и некроза в центральных отделах долек (*«мускатная печень»*) (рис. 18.38). При микроскопическом исследовании выявляют зону демаркации между жизнеспособными перипортальными и некротизированными перицентральными гепатоцитами, а также пропитывание кровью центральных отделов долек. Редким осложнением тяжелой ХСН является *сердечный склероз печени*. Характер фиброза при нем различный, в большинстве случаев преимущественно центролобулярный. Эти изменения обычно не соответствуют диагностическим критериям цирроза печени, однако определенную путаницу вносит гистологический термин «сердечный цирроз печени».

Пелиоз печени

Расширение синусоидов возможно при любых заболеваниях, сопровождающихся нарушением оттока крови от печени. Пелиоз печени — это редкое состояние, при котором происходит первичное расширение синусоидов. Печень содержит заполненные кровью кистозные пространства, выстланные синусоидальными эндотелиоцитами или без эндотелиальной выстилки. Патогенез пелиоза печени неизвестен. Определенную роль в нем играют очаговый апоптоз гепатоцитов или эндотелиальных клеток синусоидов, а также нарушения структуры ВКМ печени. При СПИД-ассоциированном пелиозе в эндотелиальных клетках синусоидов выявляются некоторые виды бактерий рода *Bartonella* [65]. Пелиоз печени может сочетаться со многими за-

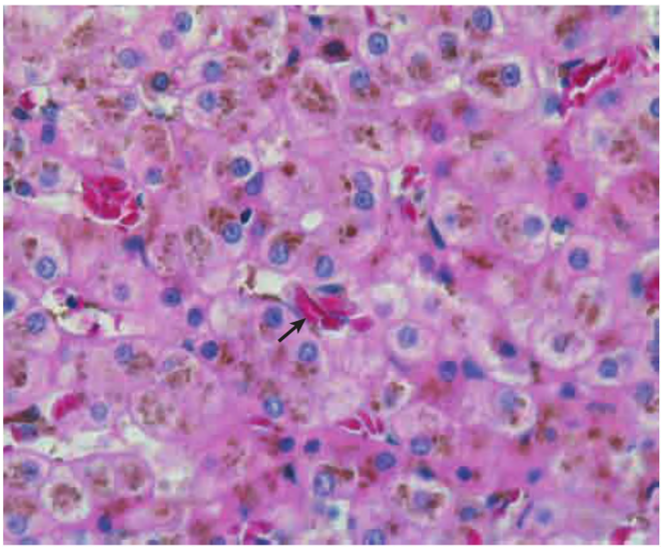


РИС. 18.37 Серповидно-клеточный криз в печени. На микрофотографии показаны несколько скоплений эритроцитов, некоторые из которых имеют серповидную форму (*стрелка*).

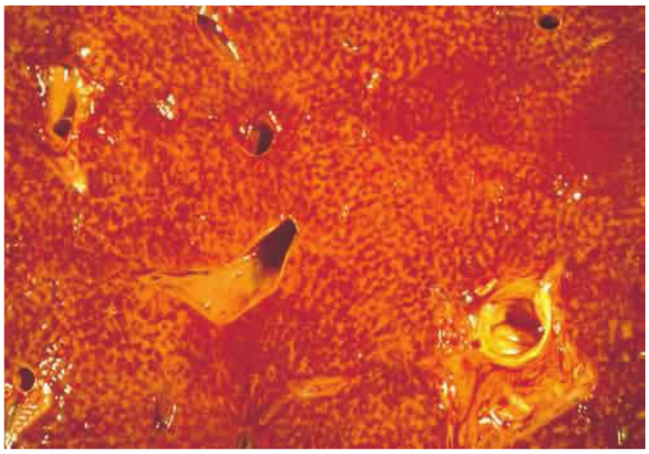


РИС. 18.38 Геморрагический центролобулярный некроз. Поверхность разреза печени с крупными кровеносными сосудами имеет пестрый вид и красноватый цвет («мускатная печень»).

болеваниями, включая рак, туберкулез, СПИД или посттрансплантационные иммунодефицитные состояния. Он также может развиваться при употреблении анаболических стероидов и, реже, оральных контрацептивов и даназола. Клинические проявления обычно отсутствуют даже при выраженном пелиозе, но иногда возможны потенциально фатальное внутрибрюшное кровотечение и печеночная недостаточность. Пелиоз обычно купируется после устранения его причины.

НАРУШЕНИЕ ОТТОКА КРОВИ ОТ ПЕЧЕНИ

Тромбоз печеночных вен и нижней полой вены

Тромбоз с обструкцией одной из крупных печеночных вен протекает бессимптомно. Обструкция двух и более крупных печеночных вен, приводящая к увеличению печени и сопровождающаяся болевым синдромом и асцитом, представляет собой состояние, известное как *синдром Бадда–Киари*. К повреждению печени приводит повышение внутрипеченочного давления и невозможность большого объема крови протекать по шунтам в обход обструкции. Тромбоз печеночной вены осложняет миелопролиферативные заболевания (включая истинную полицитемию), наследственные болезни системы коагуляции (например, дефицит антитромбина, S-белка или C-белка, мутации фактора V; *см.* главу 4), антифосфолипидный синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию и злокачественные опухоли органов брюшной полости, в частности ГЦК.

Развитие тромбоза печеночной вены во время беременности или при приеме оральных контрацептивов связано с наслоением гормональных изменений на предсуществующие тромбогенные состояния. Около 10% наблюдений тромбоза являются идиопатическими и обусловлены, по всей видимости, нераспознанными тромбогенными заболеваниями.

Отдельного внимания заслуживает обструкция нижней полой вены на уровне ее печеночного сегмента (*облитерирующая гепатокавапатия*). Причиной этого заболевания являются тромбоз или мембранозная обструкция нижней полой вены. Заболевание эндемично в Непале, предполагают его связь с инфекциями.

Морфология. При синдроме Бадда–Киари, развивающемся в результате тромбоза крупных печеночных вен или печеночного сегмента нижней полой вены, печень увеличена, имеет красно-пурпурный цвет и напряженную капсулу (рис. 18.39). Микроскопически в паренхиме печени определяют выраженное полнокровие центральных отделов долек и некроз. В случае очень медленного развития тромбоза формируется центролобулярный фиброз. В крупных венах могут содержаться полностью или субтотально перекрывающие их просвет свежие тромбы либо, в случае хронического процесса, организованные тромбы.

При отсутствии лечения острый тромбоз печеночных вен во многих случаях приводит к смерти больного. Срочное наложение портокавальных анастомозов позволяет обеспечить реверсивный кровоток через воротную вену и существенно улучшает прогноз.

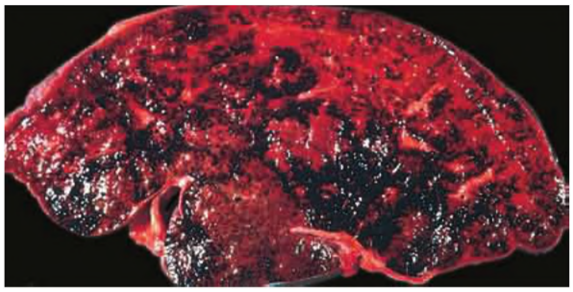


РИС. 18.39 Синдром Бадда–Киари. Тромбоз крупных печеночных вен привел к выраженному полнокровию печени.

В случае тромбоза нижней полой вены возможно непосредственное расширение места обструкции при ангиографии. Хроническая форма этого тромботического синдрома имеет меньшую летальность, 5-летняя выживаемость составляет более 65%.

Синдром обструкции синусоидов

Впервые данное заболевание было описано у жителей Ямайки, употреблявших чай ройбуш, содержащий алкалоид пирролизидин, и названо *веноокклюзионной болезнью*. В настоящее время его называют *синдромом обструкции синусоидов*. Этот синдром чаще всего развивается после аллогенной трансплантации костного мозга, обычно в течение первых 3 нед. Частота синдрома среди реципиентов костного мозга достигает 25%. Синдром обструкции синусоидов может развиваться у онкологических больных, получающих химиотерапию, особенно такими препаратами как гемтузумад и озагамицин (при лечении острой миелоидной лейкемии), актиномицин D (при лечении опухолей Вильмса), дакарбазин (активирует эндотелиальные клетки синусоидов), а также у пациентов, получающих цитотоксические препараты (например, циклофосфамид перед трансплантацией костного мозга) (*см.* далее). Смертность при синдроме обструкции синусоидов может превышать 30%. Несмотря на то что гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики, часто диагноз «синдром обструкции синусоидов» ставят только на основании клинических симптомов (болезненная при пальпации и увеличенная печень, асцит, желтуха), т.к. биопсия печени у таких пациентов связана с высоким риском развития осложнений.

Морфология. Синдром обструкции синусоидов характеризуется облитерацией ветвей печеночных вен за счет субэндотелиальных выпячиваний и разрастания тонкой сети коллагеновых волокон. При острой форме заболевания отмечается выраженная гиперемия центральных отделов дольки с некрозом гепатоцитов и скоплениями гемосидеринсодержащих макрофагов. В развернутой фазе заболевания при специальном окрашивании на соединительную ткань легко определяется облитерация просвета венул (рис. 18.40). При хроническом течении заболевания, а также в фазе выздоровления возможен плотный перифенулярный фиброз, распространяющийся радиально в паренхиму печени и часто сопровождающийся полной облитерацией про-

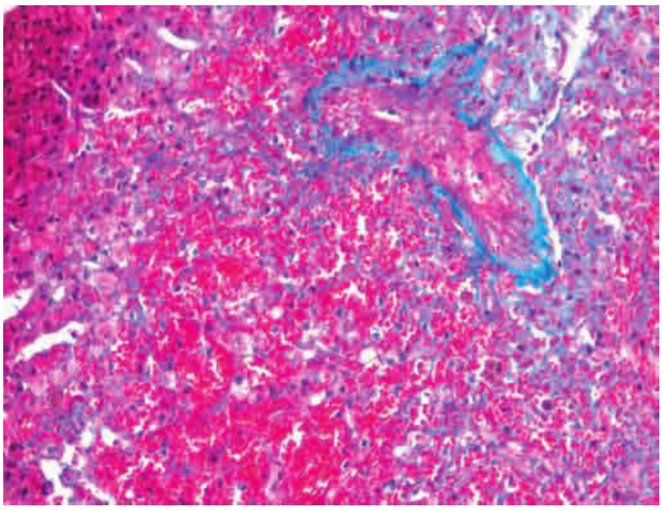


РИС. 18.40 Синдром обструкции синусоидов. При окрашивании на ретикулин определяются паренхима дольки и выраженные отложения коллагена в просвете центральной вены.

света венул. В рубцовой ткани определяются отложения гемосидерина, при этом кровенаполнение сосудов минимально.

Синдром обструкции синусоидов развивается в результате токсического повреждения эндотелия синусоидов [66]. Эндотелиальные клетки округляются и отходят от стенки синусоида, перекрывая просвет и нарушая кровоток. Процесс сопровождается проникновением эритроцитов в пространство Диссе, некрозом перивенулярных гепатоцитов и скоплением клеточного детрита в терминальных печеночных венах. Пролиферация звездчатых клеток, расположенных вокруг синусоидов, и субэндотелиальных фибробластов в терминальных печеночных венах приводит к фиброзу и отложению компонентов ВКМ в синусоидах.

Осложнения со стороны печени после трансплантации органов и костного мозга

После трансплантации костного мозга, почек, печени и других органов возможны специфические осложнения со стороны печени. Печень может повреждаться как под действием токсичных лекарственных препаратов, так и в результате болезни «трансплантат против хозяина» у пациентов, подвергшихся пересадке костного мозга. У пациентов с пересаженной печенью могут развиться синдром обструкции синусоидов, недостаточность функции трансплантата или произойти его отторжение (*см.* ранее). Несмотря на то что клинические проявления в разных группах пациентов различны, для всех них типичны общие признаки токсического или иммунного повреждения печени, инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии, рецидива болезни и посттрансплантационных миелопролиферативных заболеваний.

БОЛЕЗНЬ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» И ОТТОРЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Болезнь «трансплантат против хозяина» (при трансплантации костного мозга) и болезнь «хозяин против трансплантата» (в случае пересадки печени) детально описаны в главе 6. В отличие от большинства других паренхиматозных органов трансплантат печени относительно толерантно воспринимается организмом реципиента. Специфические морфологические признаки иммунного повреждения печени заслуживают отдельного внимания.

Морфология. Повреждение печени после трансплантации костного мозга является результатом острой или хронической болезни «трансплантат против хозяина». При *острой болезни «трансплантат против хозяина»*, которая развивается в течение 10–50 сут после трансплантации костного мозга, донорские лимфоциты повреждают эпителиальные клетки печени. Это приводит к развитию гепатита с некрозом гепатоцитов и эпителия протоков, а также воспалением паренхимы и портальных трактов. При *хронической болезни «трансплантат против хозяина»* (обычно после 100 сут после трансплантации) наблюдаются воспалительная инфильтрация портальных трактов, селективное разрушение желчных протоков и фиброз. В ветвях воротной и печеночных вен могут определяться признаки эндотелита — процесса, при котором субэндотелиальные лимфоцитарные инфильтраты приподнимают эндотелий над его базальной мембраной. Как при острой, так и при хронической болезни «трансплантат против хозяина» могут наблюдаться холестазы.

Острая реакция отторжения печени характеризуется смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией, включающей проникновение эозинофилов в портальные тракты, повреждением гепатоцитов и желчных протоков и эндотелитом (рис. 18.41). Выраженность реакции отторжения, которая имеет важное клиниче-

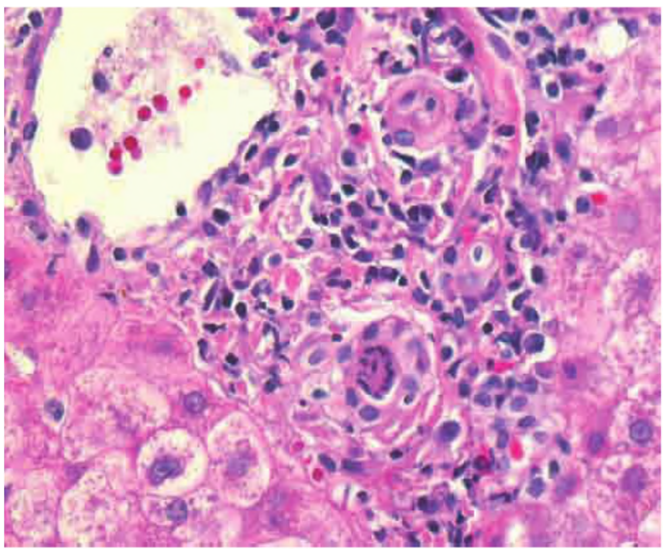


РИС. 18.41 Острая реакция отторжения в трансплантированной печени. Отмечаются смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация, включая эозинофильную инфильтрацию портальных трактов, повреждение желчных протоков и эндотелит.

ское значение, оценивают согласно схеме BANFF [67]. При *хронической реакции отторжения* печени отмечается выраженный облитерирующий артериит мелких и крупных артерий (артериопатия), приводящий к ишемическим изменениям паренхимы печени. Кроме того, вследствие прямого иммунного повреждения или окклюзии артерий печени разрушаются желчные протоки, что приводит к отторжению трансплантата.

Заболевания печени, ассоциированные с беременностью

У женщин, страдавших до беременности хроническими заболеваниями печени, во время беременности они могут обостриться или появиться их осложнения. Во время беременности заболевания печени могут развиться и у тех женщин, у которых до беременности патология печени отсутствовала. Аномальные результаты печеночных тестов определяются у 3–5% беременных [68]. Наиболее частые причины желтухи у беременных — вирусные гепатиты A, B, C и B + D. Такие женщины нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, хотя беременность практически не влияет на течение заболевания печени. Единственное исключение — вирусный гепатит E, который по неизвестным причинам протекает у беременных в тяжелой форме, при этом частота летальных исходов достигает 10–20%.

У небольшой группы беременных (0,1%) развиваются осложнения со стороны печени, напрямую связанные с беременностью, а именно: преэклампсия и эклампсия, острая жировая дистрофия печени беременных, внутрипеченочный холестаз беременных. Очень редко при первых двух состояниях возможен летальный исход.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ

Преэклампсия осложняет течение 3–5% беременностей и характеризуется развитием у матери гипертензии, протеинурии, периферических отеков, нарушений системы коагуляции и ДВС различной степени выраженности (*см.* главу 22). При наличии гипервозбудимости и судорог это состояние называют *эклампсией,* оно является жизнеугрожающим. В некоторых наблюдениях первым проявлением преэклампсии может быть субклиническое поражение печени в виде *HELLP-синдрома* [69]. Название пошло от первых букв трех основных характеристик синдрома: гемолиза (**H**emolysis), повышения активности ферментов печени (**E**levated **L**iver enzymes) и тромбоцитопении (**L**ow **P**latelet count).

Морфология. При преэклампсии пораженная печень имеет нормальные размеры и плотную консистенцию, но бледная, с мелкими красными пятнами, появившимися вследствие кровоизлияний. Иногда могут определяться зоны инфарктов в виде пятен желтого или белого цвета. При микроскопическом исследовании отмечаются отложения фибрина в перипортальных синусоидах и кровоизлияния в пространство Диссе, приводящие к образованию перипортального коагуляционного некроза гепатоцитов. Слившиеся кровоизлияния могут образовывать гематомы, а распространение крови под глиссонову капсулу может привести к разрыву печени (рис. 18.42). У пациенток с преэклампсией поражение печени может сопровождаться умеренным или выраженным повышением уровня трансаминаз и незначительным повышением концентрации билирубина в сыворотке крови. Нарушение функции печени, приведшее к коагулопатии, указывает на далеко зашедшее и потенциально фатальное заболевание. Основным и единственным методом лечения в тяжелых случаях является прерывание беременности. В легких случаях пациентки могут получать консервативную терапию. Женщины, перенесшие преэклампсию легкой степени или средней тяжести, полностью выздоравливают.

РИС. 18.42 Эклампсия. Подкапсульная гематома, отслаивающая глиссонову капсулу [предоставлено Dr. Brian Blackbourne, Office of the Medical Examiner, San Diego, CA].

ОСТРАЯ ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ БЕРЕМЕННЫХ

Клинические проявления острой жировой дистрофии печени варьируют от умеренного или даже субклинического нарушения функции печени (что определяют по повышению уровня трансаминаз в сыворотке крови) до печеночной недостаточности, комы и смерти. Это редкое заболевание (1 случай на 13 тыс. беременностей), которым страдают женщины во второй половине беременности, обычно в III триместре. Симптомы заболевания, напрямую связанные с развивающейся печеночной недостаточностью, включают кровотечения, тошноту и рвоту, желтуху и печеночную кому. В 20–40% наблюдений симптомы могут быть такими же, как при преэклампсии.

Морфология. Диагноз «острая жировая дистрофия печени» ставят на основании результатов биопсии печени, при которой выявляется характерная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Для тяжелых случаев характерны дискомплексация печеночных долек, коллапс ретикулиновой стромы и воспалительная инфильтрация портальных трактов, что достаточно трудно отличить от изменений при вирусном гепатите. Выявляемость заболевания зависит от высокой клинической настороженности и диагностики мелкокапель-

ной жировой дистрофии гепатоцитов с помощью специального окрашивания на жир (Oil Red-O или суданом III) замороженных срезов. Также для определения жирового гепатоза можно использовать электронную микроскопию.

Обычно это заболевание протекает легко, но иногда острая жировая дистрофия печени прогрессирует в течение нескольких дней до печеночной недостаточности с летальным исходом. Основным методом лечения острой жировой дистрофии печени является прерывание беременности. Патогенез этого заболевания неизвестен, однако при нем отмечают митохондриальную дисфункцию. В некоторых наблюдениях и мать, и отец больного являются гетерозиготными носителями гена дефицита митохондриальной длинноцепочечной 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы. Гомозиготный по дефициту этого фермента плод во время беременности не страдает, но нарушается функция печени у матери, т.к. метаболиты длинноцепочечного 3-гидроксиацила, выделяемые плодом или плацентой, попадают в кровеносную систему матери и оказывают гепатотоксический эффект. Это редкий пример того, как плод вызывает метаболическое заболевание у матери [70].

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ

Появление зуда в III триместре беременности, а также последующие потемнение мочи, осветление стула и развитие желтухи являются признаками внутрипеченочного холестаза беременных. Концентрация билирубина в сыворотке крови (главным образом связанного) редко превышает 5 мг/дл. Концентрация щелочной фосфатазы может быть слегка повышена. С помощью биопсии печени выявляют признаки легкого холестаза без некроза. Считается, что холестаз могут вызывать нарушения гормонального фона во время беременности в сочетании с дефектами секреции солей желчных кислот или сульфатированных метаболитов прогестерона. Несмотря на это, внутрипеченочный холестаз беременных является доброкачественным состоянием, однако у матери есть риск развития синдрома мальабсорбции и образования желчных камней, а также немного увеличивается риск дистресса новорожденного, мертворождения и преждевременных родов. Возможно, самым важным негативным фактором при этом синдроме является кожный зуд, который может вызвать тяжелый стресс у беременной.

Узловые образования и опухоли

Объемные образования в печени могут вызывать чувство переполнения и дискомфорта в эпигастральной области. Образования выявляют при рутинном физикальном обследовании пациента, а также во время лучевых исследований по поводу других заболеваний. Узловые гиперплазии опухолями не являются; остальные образования, обсуждаемые в этом разделе, представляют собой истинные опухоли.

УЗЛОВЫЕ ГИПЕРПЛАЗИИ

В печени без признаков цирротических изменений могут сформироваться одиночные или множественные гиперпластические узловые образования из гепатоцитов. Двумя такими заболеваниями являются *очаговая узловая гиперплазия* и *регенеративная узловая гиперплазия*. Общей их особенностью является очаговое либо диффузное нарушение кровоснабжения печени в результате окклюзии ветвей воротной вены и компенсаторного увеличения артериального кровоснабжения.

Морфология. *Очаговая узловая гиперплазия* представляет собой четко отграниченный узел без капсулы, достигающий нескольких сантиметров в диаметре (рис. 18.43А). Это спонтанно развившееся образование в нормальной ткани печени наиболее часто обнаруживают у лиц молодого и среднего возраста. Образование, как правило, светлее окружающей его ткани печени,

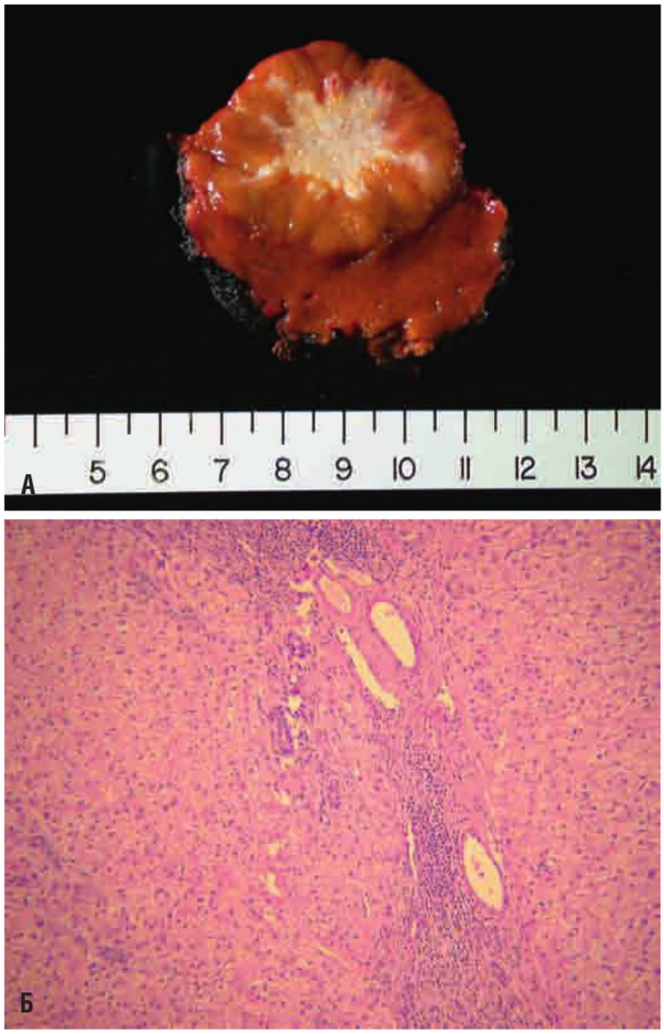


РИС. 18.43 Очаговая узловая гиперплазия. **(А)** В резецированном фрагменте печени присутствует дольчатое образование с центрально расположенным рубцом. **(Б)** При малом увеличении в структуре паренхимы печени с нарушенной структурой синусоидов видны широкий фиброзный рубец с печеночной артерией и желчными протоками, а также хроническая воспалительная инфильтрация.

иногда имеет желтый цвет. Характерно наличие центрального серовато-белого вдавленного рубца, от которого радиально отходят перегородки (*см.* рис. 18.43Б). В центральном рубце содержатся крупные сосуды, обычно артерии, в которых отмечаются фиброзно-мышечная гиперплазия и эксцентрическое или концентрическое сужение просвета. Определяются крупноочаговые лимфоцитарные инфильтраты в радиально отходящих перегородках и выраженная пролиферация желчных протоков по краю перегородок. Паренхима между перегородками представлена относительно нормальными гепатоцитами, формирующими утолщенные трабекулы, что характерно для регенеративных изменений. На развитие очаговой узловой гиперплазии может влиять длительное применение анаболических стероидов или оральных контрацептивов.

При *регенеративной узловой гиперплазии* паренхима печени полностью трансформируется в сферические узелки, но фиброз отсутствует. Микроскопическая картина характеризуется наличием крупных гепатоцитов, окруженных кольцом атрофичных гепатоцитов. При окрашивании гематоксилином и эозином изменения паренхимы могут не определяться, поэтому для выявления нарушений строения печени необходимо окрашивание на ретикулин. Регенеративная узловая гиперплазия может привести к развитию портальной гипертензии. Она может возникать при состояниях, связанных с нарушением внутрипеченочного кровотока, включая трансплантацию органов (особенно почек) и костного мозга, а также васкулиты. Кроме того, регенеративная узловая гиперплазия может развиться у ВИЧ-инфицированных лиц [71].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Кавернозные гемангиомы печени, сходные с таковыми в других областях тела (*см.* главу 11), являются самыми часто встречающимися в печени доброкачественными опухолями из кровеносных сосудов. Они имеют вид красновато-синюшных узелков мягкой консистенции, обычно менее 2 см в диаметре, и локализуются, как правило, непосредственно под капсулой печени. Гистологически опухоль имеет множество сосудистых полостей среди волокнистой соединительной ткани (рис. 18.44). Кавернозные гемангиомы печени могут быть ошибочно приняты за метастазы. Следует помнить, что выполнение чрескожной биопсии без визуального контроля при наличии кавернозной гемангиомы нежелательно.

Гепатоцеллюлярная аденома

Доброкачественные внутрипеченочные опухоли из гепатоцитов называют *гепатоцеллюлярными аденомами* или *аденомами печени*. В большинстве случаев гепатоцеллюлярные аденомы наблюдаются у женщин, принимавших оральные контрацептивы. После прекращения приема контрацептивов опухоль обычно регрессирует. Распространенность гепатоцеллюлярных аденом составляет ≈ 1 случай на 100 тыс. человек.

Диагностика важна по 3 причинам: (1) гепатоцеллюлярную аденому легко спутать с ГЦК; (2) подкапсульные гепатоцеллюлярные аденомы потенциально склонны к разрыву, особенно во время беременности (при стимуляции эстрогенами), что может привести к потенциально фатальному внутрибрюшному кровотечению; (3) редко гепатоцеллюлярная аденома может трансформироваться в карциному, особенно если развивается у лиц с гликогенозами и при мутации гена β-катенина.

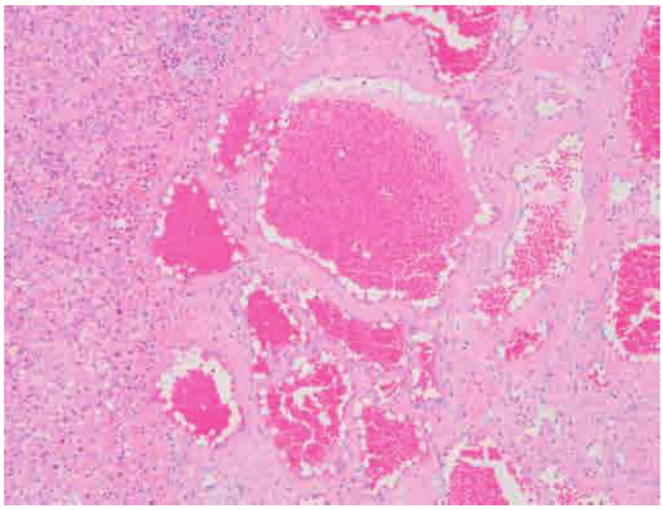


РИС. 18.44 Кавернозная гемангиома печени. На микрофотографии видны сосудистые полости, окруженные фиброзной стромой.

Патогенез. Несмотря на четко установленную связь с гормональной стимуляцией, причины развития аденомы печени неизвестны. Мутации генов, кодирующих фактор транскрипции HNF1α и β-катенин определяют в 50 и 15% случаев соответственно [72]. *Синдром множественной аденомы печени* (*аденоматоз*) может развиваться у молодых лиц с мутацией гена *HNF1*, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип MODY3) [73].

Морфология. Гепатоцеллюлярные аденомы представляют собой бледные, желто-коричневые, часто прокрашенные желчью узлы, расположенные в любом отделе печени, но чаще под капсулой (рис. 18.45А). Узлы могут достигать 30 см в диаметре, часто хорошо отграничены от окружающей паренхимы, капсула, как правило, отсутствует. Опухоль обычно представлена одиночным узлом, однако возможны и множественные поражения. Гистологически гепатоцеллюлярная аденома представлена пластами и тяжами опухолевых клеток различного размера и с разной формой ядер или напоминающих нормальные гепатоциты (*см.* рис. 18.45Б). Причиной появления крупных гепатоцитов со светлой цитоплазмой может стать большое количество гликогена. Часто отмечается жировой гепатоз. Портальные тракты отсутствуют, вместо них по всей массе опухоли распределены одиночные артерии и дренирующие вены.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Злокачественные опухоли печени могут быть первичными или вторичными. Основное внимание в данном разделе будет уделено первичным опухолям. Первичные карциномы печени относительно редко встречаются в США и странах Западной Европы (0,5–2% среди всех злокачественных опухолей), но составляют 20–40% всех злокачественных опухолей

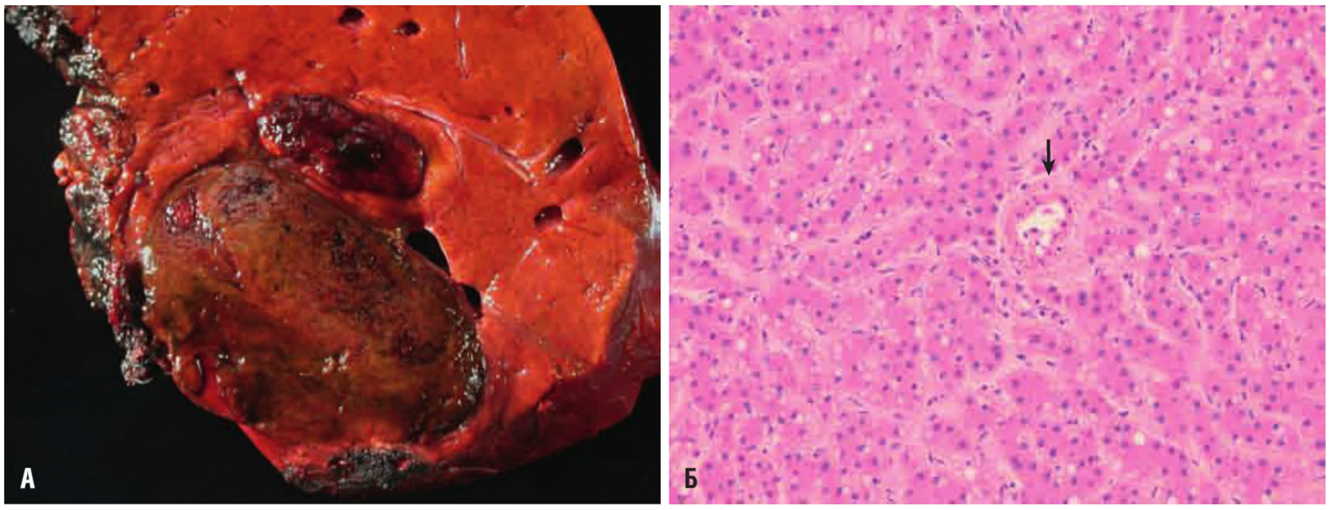


РИС. 18.45 Гепатоцеллюлярная аденома. **(А)** В резецированном фрагменте печени видны выбухающие опухолевые массы. **(Б)** На микропрепарате видны тяжи гепатоцитов и одиночная артерия (*стрелка*), портальные тракты отсутствуют.

во многих других странах. В большинстве наблюдений первичная карцинома печени развивается из гепатоцитов — так называемая *гепатоцеллюлярная карцинома*. Гораздо реже карцинома возникает из желчных протоков (*холангиокарцинома*). В США частота этих форм рака ежегодно увеличивается.

Перед обсуждением самых частых злокачественных опухолей печени необходимо уделить внимание двум редким формам первичных злокачественных опухолей печени — ангиосаркоме и гепатобластоме. *Ангиосаркома печени* сходна с ангиосаркомами, развивающимися в других органах. Развитие первичной ангиосаркомы печени связано с воздействием винилхлорида, мышьяка или торотраста (*см.* главы 9, 11). Латентный период после воздействия канцерогенов может длиться несколько десятилетий. Эти высокоагрессивные опухоли характеризуются широким метастазированием и обычно приводят к летальному исходу в течение года с момента постановки диагноза. Основные признаки *гепатобластомы печени* описаны далее.

Гепатобластома

Гепатобластома наблюдается преимущественно у детей в раннем возрасте: частота составляет 1–2 наблюдения на 1 млн живорожденных детей [74], но эти показатели продолжают увеличиваться. При отсутствии лечения больные обычно умирают в течение нескольких лет. Выделяют 2 морфологических типа гепатобластомы:

- *эпителиальный тип*, построенный из мелких полигональных фетальных клеток или мелких эмбриональных клеток, формирующих ацинарные, тубулярные или папиллярные структуры, нечетко повторяющие структуру фетальной печени (рис. 18.46);
- *смешанный эпителиальный и мезенхимальный тип* содержит участки мезенхимальной дифференцировки, которые могут быть представлены примитивной мезенхимой, костной, хрящевой тканью или тканью скелетных мышц.

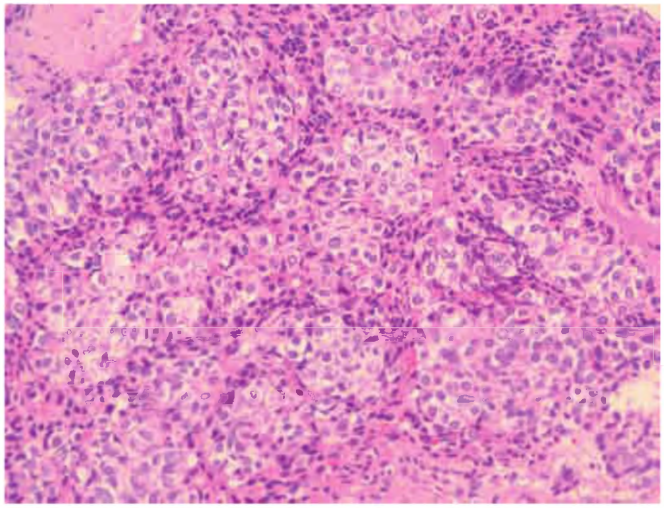


РИС. 18.46 Гепатобластома. Видны пролиферирующие гепатобласты.

Характерный признак гепатобластомы — частая активация сигнального пути WNT/β-катенина [75]. В гепатобластомах часто выявляются хромосомные аномалии: так, в некоторых группах опухолей определяется высокая экспрессия FOXG1, являющегося регулятором сигнального пути TGF-β [76]. Гепатобластома может сочетаться с синдромом врожденного семейного аденоматозного полипоза и синдромом Беквита–Видемана. Методами лечения являются химиотерапия и полная резекция образования. После лечения 5-летняя выживаемость достигает 80%.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Ежегодно в мире регистрируют более 626 тыс. новых случаев первичных злокачественных опухолей печени, при этом практически все из них являются ГЦК, а

≈ 598 тыс. пациентов ежегодно умирают от рака печени [77]. ГЦК занимает 3-е место в структуре летальности от онкологических заболеваний. Около 80% случаев ГЦК приходится на развивающиеся страны (страны Юго-Восточной Азии и Африки), где высока распространенность хронического вирусного гепатита В; 52% всех ГЦК зарегистрировано в Китае. В США заболеваемость ГЦК за период с 1993 по 1998 г. увеличилась на 25%, прежде всего за счет увеличения заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С. Заболевание преобладает среди мужчин: соотношение мужчин и женщин составляет 2,4 : 1.

Патогенез. Некоторые общие факторы, играющие роль в патогенезе ГЦК, были обсуждены в главе 7. С развитием ГЦК также связаны 4 специфических этиологических фактора: (1) хроническая вирусная инфекция (HBV, HCV); (2) хронический алкоголизм; (3) неалкогольный стеатогепатит; (4) зараженные пищевые продукты (в первую очередь афлатоксином). Важными предрасполагающими факторами являются тирозинемия, болезни накопления гликогена, наследственный гемохроматоз, неалкогольная жировая болезнь печени и дефицит α_1-антитрипсина. На развитие ГЦК влияют и генетические, химические, гормональные и алиментарные факторы, а также возраст и пол. Очень редкая наследственная тирозинемия является заболеванием, которое даже при соблюдении адекватной диеты в 40% случаев приводит к развитию ГЦК.

Патогенез ГЦК различен в популяции с широкой распространенностью хронического гепатита В и высокой частотой рака и в популяции с малой частотой рака, где преобладают другие хронические заболевания печени, такие как алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, хронический вирусный гепатит С и гемохроматоз. В регионах с широкой распространенностью HBV заражение происходит уже у детей путем вертикальной передачи от зараженной матери, что в 200 раз увеличивает риск развития ГЦК. При этом у 50% таких пациентов цирроз печени отсутствует, а рак развивается обычно между 20 и 40 годами жизни. На Западе, где вирусный гепатит В не столь распространен, цирроз печени обнаруживается в 75–90% наблюдений ГЦК, а опухоль обычно развивается на фоне других хронических заболеваний печени. Таким образом, в западных странах предрасполагающим фактором развития ГЦК является цирроз печени, но его роль в развитии ГЦК в эндемичных областях может быть другой. В Китае и странах Южной Африки, являющихся эндемичными для вирусного гепатита В, население также может подвергаться воздействию афлатоксина — токсина, вырабатываемого грибами *A. flavus*, заражающими арахис и зерно. Афлатоксин способен ковалентно связываться с ДНК клеток и вызывать специфические мутации *p53* в кодоне 249 (*см.* главу 9).

Точный механизм канцерогенеза при ГЦК неизвестен, но установлены отдельные его моменты. Повторяющиеся циклы клеточной гибели и регенерации, как при хронических гепатитах различной этиологии, являются важным фактором патогенеза ГЦК (*см.* главу 7). Считается, что накопление мутаций при постоянных циклах клеточного деления может повреждать механизмы репарации ДНК и в конечном итоге приводить к трансформации гепатоцитов. Предраковые изменения (дисплазию гепатоцитов) выявляют при морфологическом исследовании. Прогрессирование в ГЦК может быть результатом точечных мутаций отдельных генов, таких как *KRAS* и *p53*, а также нерегулируемой экспрессии c-MYC, c-MET (рецептора фактора роста гепатоцитов), TGF-α и инсулиноподобного фактора роста 2. В ходе масштабных исследований экспрессии генов в последние годы установлено, что практически в 50% случаев развитие ГЦК ассоциируется с активацией сигнальных путей WNT и AKT. Наблюдения опухолей, экспрессирующих многочисленные гены, типичные для печени плода и стволовых клеток печени, позволили предположить, что по крайней мере некоторые ГЦК могут возникать из стволовых клеток печени (*см.* главу 3).

Молекулярный анализ опухолевых клеток у лиц, инфицированных HBV, показал, что с учетом особенностей распределения встроенных фрагментов ДНК HBV в их хромосомах большинство опухолевых узлов являются клонами одной единственной клетки — факт, позволяющий предположить, что интеграция вирусного генетического материала предшествует или сопровождает опухолевую трансформацию клеток. При канцерогенезе, индуцированном HBV, важную роль играет не только нарушение генома клетки, вызванное интеграцией вируса, но и место интеграции. В зависимости от места интеграции HBV может активировать протоонкогены, что способствует онкогенезу. Есть и другое предположение: основной причиной опухолевой трансформации клеток может быть белок X вируса гепатита В, являющийся активатором транскрипции множества генов. Менее понятен механизм канцерогенеза, обусловленный HCV. Вирус гепатита С является РНК-вирусом, который не повреждает ДНК и не синтезирует онкогенные белки. Однако есть сообщения, что в развитии ГЦК участвуют ядро вируса гепатита С и белки NS5A [78].

Всеобщая вакцинация детей против HBV в эндемичных областях может значительно снизить заболеваемость гепатитом В и, соответственно, ГЦК. Такая программа вакцинации, начатая в Тайване в 1984 г., привела за 20 лет к снижению частоты вирусного гепатита В с 10% до менее 1% [79].

Морфология. При макроскопическом исследовании ГЦК может иметь вид: (1) *одиночного* (обычно крупного) *узла* (рис. 18.47А); (2) *множественных рассеянных узелков* различного размера; (3) *диффузной инфильтративной опухоли*, занимающей бóльшую часть печени, а иногда замещающей всю ее ткань. Диффузная инфильтративная опухоль может развиваться незаметно на фоне цирроза печени. Все эти типы ГЦК, но особенно ГЦК в виде одиночного узла или множества мелких узелков, могут привести к гепатомегалии.

Обычно опухоль в печени бледнее окружающей ее ткани, а иногда опухоль имеет зеленоватый оттенок, если состоит из высокодифференцированных гепатоцитов, сохраняющих способность секретировать желчь. Все типы ГЦК имеют высокую предрасположенность к

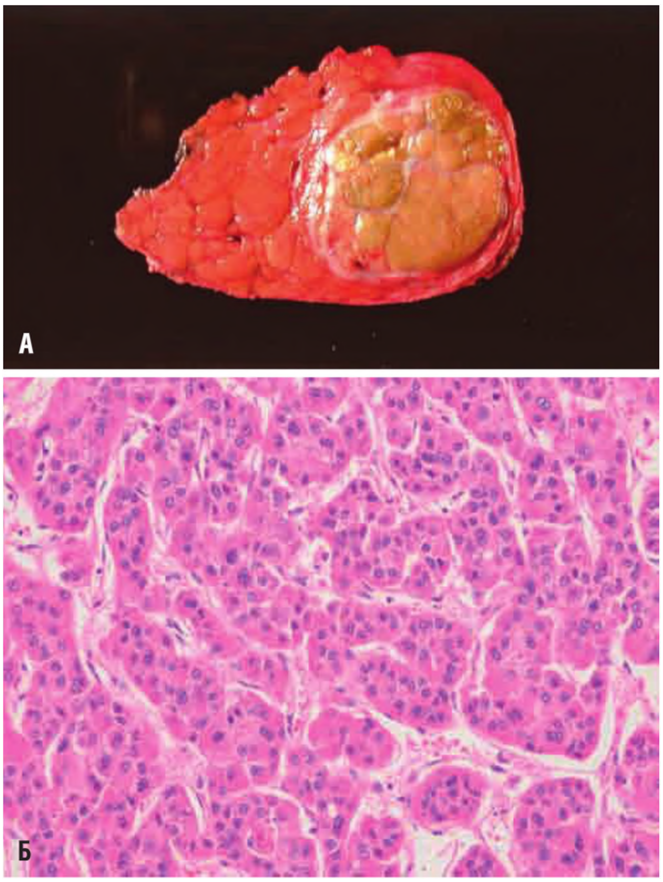


РИС. 18.47 Гепатоцеллюлярная карцинома. **(А)** Определяется одиночный крупный узел, замещающий бо́льшую часть правой доли не измененной циррозом печени. К образованию прилегают сателлитные опухолевые узелки (аутопсийный препарат). **(Б)** Микроскопически определяется высокодифференцированное образование. Опухолевые клетки сгруппированы в гнездные структуры, в некоторых из них есть просвет.

сосудистой инвазии. В результате появляются распространенные внутрипеченочные метастазы, а в некоторых ситуациях опухоль прорастает в воротную вену (с нарушением в ней кровотока) или в нижнюю полую вену с распространением на правые отделы сердца. Кроме того, ГЦК широко распространяется в печени путем экстенсивного роста и формирования сателлитных узелков, которые, как было установлено при молекулярных методах исследования, образуются из первичной опухоли. Распространение опухоли за пределы печени обычно происходит путем инвазии ее в печеночные вены, однако на более поздних стадиях заболевания характерно гематогенное метастазирование, особенно в легкие. Менее чем в 50% наблюдений ГЦК с распространением за пределы печени обнаруживают метастазы в лимфатических узлах в области ворот печени, перипанкреатических и парааортальных лимфатических узлах над диафрагмой и под ней. Если к моменту трансплантации в эксплантируемой печени выявляется ГЦК с признаками венозной инвазии, существует высокая вероятность рецидива опухоли в донорской печени.

Гистологическое строение ГЦК варьирует от высокодифференцированных до анапластических недифференцированных форм. При высокодифференцированных и умеренно дифференцированных опухолях клетки, похожие на нормальные гепатоциты, образуют ацинарные и псевдожелезистые структуры, а также трабекулярные структуры, которые замещают нормальные структуры печени (*см.* рис. 18.47Б). При низкодифференцированных формах опухолевые клетки полиморфные, определяются многочисленные анапластические гигантские клетки. Опухолевые клетки также могут быть мелкими и полностью недифференцированными, а иногда даже напоминать веретенообразные клетки саркомы.

Особым вариантом ГЦК является *фиброламеллярная карцинома*, которая впервые была описана в 1956 г. Частота ее составляет 5% всех ГЦК. Фиброламеллярная карцинома с одинаковой частотой развивается у мужчин и женщин в возрасте 20–40 лет. У пациентов обычно отсутствуют предшествующие хронические заболевания печени, поэтому прогноз при фиброламеллярной карциноме более благоприятный, чем при классической ГЦК [80]. Причины развития фиброламеллярной карциномы не известны. Опухоль обычно имеет вид крупного плотного скиррозного узла с многочисленными соединительнотканными перегородками. При микроскопическом исследовании выявляют, что опухоль состоит из высокодифференцированных полигональных клеток, сгруппированных в виде гнезд или тяжей, разделенных параллельно идущими плотными пучками коллагеновых волокон. Опухолевые клетки имеют хорошо выраженную эозинофильную цитоплазму и крупное ядрышко (рис. 18.48).

Клинические признаки. Симптомы ГЦК редко выходят на первый план и часто маскируются проявлениями, типичными для предшествующего цирроза печени или хронического гепатита. В регионах с высокой частотой злокачественных опухолей, например в тропической Африке, в анамнезе у пациентов отсутствуют заболевания печени, хотя при аутопсии может быть выявлен цирроз. У большинства пациентов отмечаются боль неопределенного характера и чувство переполнения в верхних отделах живота, недомогание, быстрая утомляемость и снижение массы тела. Иногда больные сами указывают на объемное образование в брюшной полости. Во многих случаях удается пропальпировать увеличенную печень, имеющую бугристую поверхность вследствие цирроза. Непостоянными признаками заболевания являются желтуха, лихорадка и кровотечение из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта или пищевода.

Данные лабораторных методов исследования могут помочь в диагностике, однако не играют решающей роли. У 50% пациентов с ГЦК обнаруживают повышение уровня *α-фетопротеина* в сыворотке крови. Однако необходимо учитывать возможность ложноположительных результатов у лиц с опухолями желточного мешка и многими другими неопухолевыми состояниями, включая цирроз печени, массивный некроз печени (с компенсаторной регенерацией печеночных клеток), хронический гепатит (особенно вирусный гепатит С), нормальную беременность, дистресс плода или его внутриутробную гибель, а также врожденные дефекты нервной трубки, например анэнцефалию и расщепление позвоночника (*spina bifida*). При наличии ГЦК малых размеров результаты лабораторных исследований на α-фетопротеин и другие белки (в

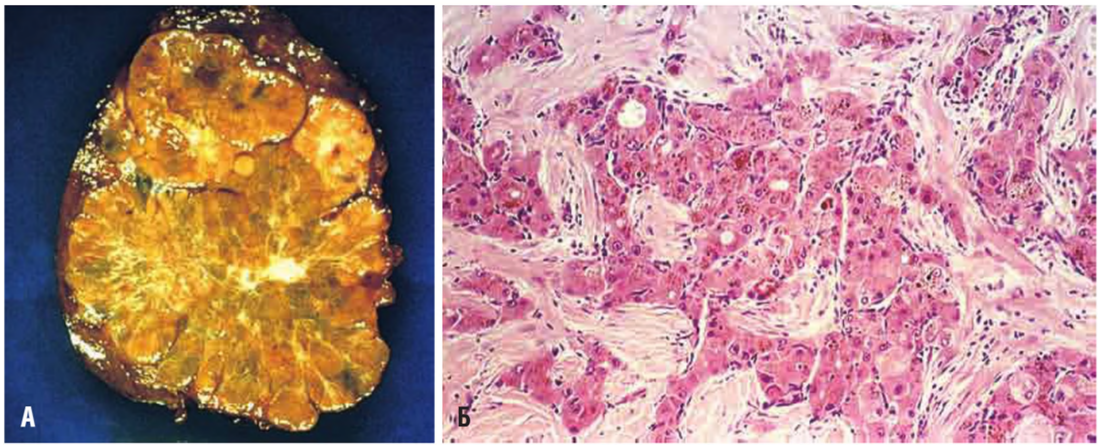


РИС. 18.48 Фиброламеллярная карцинома. **(А)** В резецированном фрагменте печени определяется узел, четко отграниченный от неизмененной ткани печени. **(Б)** На микропрепарате видны гнезда и тяжи злокачественных гепатоцитов, разделенные плотными пучками коллагеновых волокон.

частности карциноэмбриональный антиген сыворотки) часто отрицательны. В последнее время для дифференциальной диагностики ранней ГЦК и дисплазии проводят иммуногистохимическое исследование с антителами к глипикану-3. В выявлении опухолей малых размеров очень помогают лучевые методы исследования: ультразвуковое исследование, ангиография печени, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Активно используют молекулярные методы исследования ГЦК, которые, вероятно, приведут к появлению новой классификации ГЦК, позволяющей выбирать более правильную тактику лечения. Как было сказано ранее, некоторые молекулярные механизмы ГЦК уже идентифицированы [81].

Течение заболевания характеризуется ростом первичной опухоли, а также метастазированием в разные органы, чаще всего в легкие. Смерть обычно наступает от кахексии, кровотечения из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта или пищевода, печеночной недостаточности с печеночной комой или, реже, разрыва опухоли с массивным фатальным кровотечением. При наличии крупной опухоли 5-летняя выживаемость низкая, большинство пациентов умирают в течение первых 2 лет. Проведение скрининговых (в т.ч. лучевых) исследований позволяет выявлять ГЦК размерами менее 2 см. Такие малые опухоли можно удалить хирургическим путем, а прогноз после этого вмешательства благоприятный. Для уменьшения массы опухолевой ткани при крупных образованиях используют радиочастотную аблацию. Кроме того, можно провести хемоэмболизацию сосудов опухоли [82]. Исследования показали, что назначение ингибитора киназы сорафениба продлевает жизнь больным на поздних стадиях ГЦК [83].

Холангиокарцинома

Холангиокарцинома, вторая по частоте (после ГЦК) злокачественная опухоль печени, представляет собой новообразование, развивающееся из желчных протоков, расположенных как внутри печени, так и вне ее [84]. Холангиокарцинома является причиной 7,6% смертей от онкологических заболеваний во всем мире и 3% смертей в США. Распространенность заболевания в США различна: наибольшая частота отмечается среди испаноязычных американцев (1,22 случая на 100 тыс. человек), а наименьшая — среди лиц с темным цветом кожи (0,17–0,5 случая на 100 тыс. человек). Факторами риска развития холангиокарциномы являются первичный склерозирующий холангит, врожденная фиброполикистозная болезнь желчных путей (в частности, болезнь Кароли и кисты общего желчного протока; *см.* далее), вирусный гепатит С и предшествующее воздействие торотраста (контрастного вещества, ранее использовавшегося при визуализации желчных протоков). Однако большинство холангиокарцином в странах Запада развивается вне связи с указанными состояниями. В Юго-Восточной Азии, где распространенность холангиокарциномы выше, основным фактором риска является хроническое инфицирование желчных путей печеночной двуусткой *O. sinensis* и другими представителями класса трематод.

В зависимости от локализации холангиокарциномы подразделяют на *внутрипеченочные* и *внепеченочные*. От 80 до 90% холангиокарцином являются внепеченочными. Тем не менее за последние 20 лет в США, странах Западной Европы и Японии растет частота внутрипеченочных форм опухоли, тогда как заболеваемость внепеченочными формами остается постоянной. К внепеченочным опухолям относят *перихилярные опухоли* (*опухоли Клацкина*), которые локализуются в области ворот печени, в зоне слияния правого и левого печеночных протоков (50–60%), а также *опухоли дистальных желчных протоков* (20–30%). Последние локализуются в непосредственной близости от ампулы фатерова сосочка. Опухоли этой области также включают аденокарциному слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (*см.* главу 17) и рак поджелудочной железы (*см.* главу 19) и рассматриваются совместно как *периампулярные карциномы*.

Прогноз внепеченочной опухоли независимо от ее локализации неблагоприятный: 2-летняя выжива-

емость после постановки диагноза составляет всего ≈ 15%. Период от диагностирования до летального исхода при внутрипеченочной форме составляет в среднем 6 мес даже после хирургического вмешательства. Внутрипеченочные холангиокарциномы обычно обнаруживают на поздних стадиях заболевания и только после появления симптомов нарушения оттока желчи или при обнаружении объемного новообразования в печени. Перихилярные и дистальные опухоли проявляются симптомами обструкции желчных протоков, холангита и болью в правом подреберье.

Морфология. Внепеченочные холангиокарциномы к моменту постановки диагноза обычно имеют небольшой размер. Большинство опухолей представляют собой плотные сероватые узелки в стенке желчного протока. Некоторые могут диффузно инфильтрировать стенку протока, другие имеют вид сосочковых или полиповидных образований. Большинство опухолей являются аденокарциномами, иногда с выраженными признаками слизеобразования. Редко присутствуют признаки плоскоклеточной дифференцировки. Практически всегда определяется хорошо выраженная фиброзная строма, окружающая эпителиальный компонент. Опухоли Клацкина обычно растут медленнее, чем холангиокарциномы других локализаций, при этом в них выявляются выраженные фиброзные изменения, а отдаленные метастазы развиваются нечасто.

Внутрипеченочные холангиокарциномы развиваются в нецирротической печени и могут распространяться вдоль внутрипеченочной системы портальных трактов, формируя древовидные опухолевые структуры. Иногда формируются массивные опухолевые узлы. В любом случае характерны сосудистая инвазия и распространение опухоли по воротным лимфатическим сосудам, что приводит к распространенным внутрипеченочным метастазам (рис. 18.49А). При микроскопическом исследовании холангиокарциномы напоминают аденокарциномы других органов с любым вариантом строения. Большинство опухолей являются высокодифференцированными или умеренно дифференцированными склерозированными аденокарциномами с хорошо выраженными железистыми и тубулярными структурами, выстланными кубическим или низким цилиндрическим эпителием (*см.* рис. 18.49Б). Эти опухоли в основном являются десмопластическими и характеризуются наличием плотной коллагеновой стромы, разделяющей железистые структуры. По этой причине опухоль обычно имеет очень плотную консистенцию и зернистую структуру. В 50% случаев при аутопсии выявляют метастазы в лимфатические узлы и гематогенные метастазы в легкие, кости (главным образом в позвоночник), надпочечники, головной мозг или другие органы. Возможен смешанный вариант, когда присутствуют элементы как ГЦК, так и холангиокарциномы. Различают 3 формы смешанного варианта: (1) одновременно присутствуют отдельные опухолевые узлы ГЦК и холангиокарциномы; (2) «сливающаяся» опухоль (образуется в результате слияния опухолевых масс ГЦК и холангиокарциномы с четким разграничением между ними); (3) опухоль, у которой элементы ГЦК и холангиокарциномы перемешаны на микроскопическом уровне. Такие «смешанные» опухоли встречаются редко, однако при тщательном микроскопическом исследовании холангиокарциномы достаточно часто выявляют мелкие фокусы гепатоцеллюлярной дифференцировки. ГЦК и холангиокарцинома могут развиваться из общей бипотенциальной клетки-предшественника (овальной клетки; *см.* главу 3), способной трансформироваться как в гепатоциты, так и в эпителиальные клетки желчных протоков.

Патогенез. В патогенез холангиокарциномы вовлечены несколько сигнальных путей. Среди них — гиперэкспрессия IL-6, которая приводит к активации AKT и антиапоптотического белка MCL-1. Также при холангиокарциноме увеличивается экспрессия COX-2, ERB-2 и c-MET. По данным различных исследований, экспрессия *KRAS* увеличивается в 20–100% наблюдений, при этом в ≈ 40% наблюдений экспрессия гена *p53* снижается. Другие нарушения заключаются в амплификации EGFR, снижении экспрессии регуляторов клеточного цикла и гена-супрессора опухолей *p16/INK4A*. В настоящее время для повышения точ-

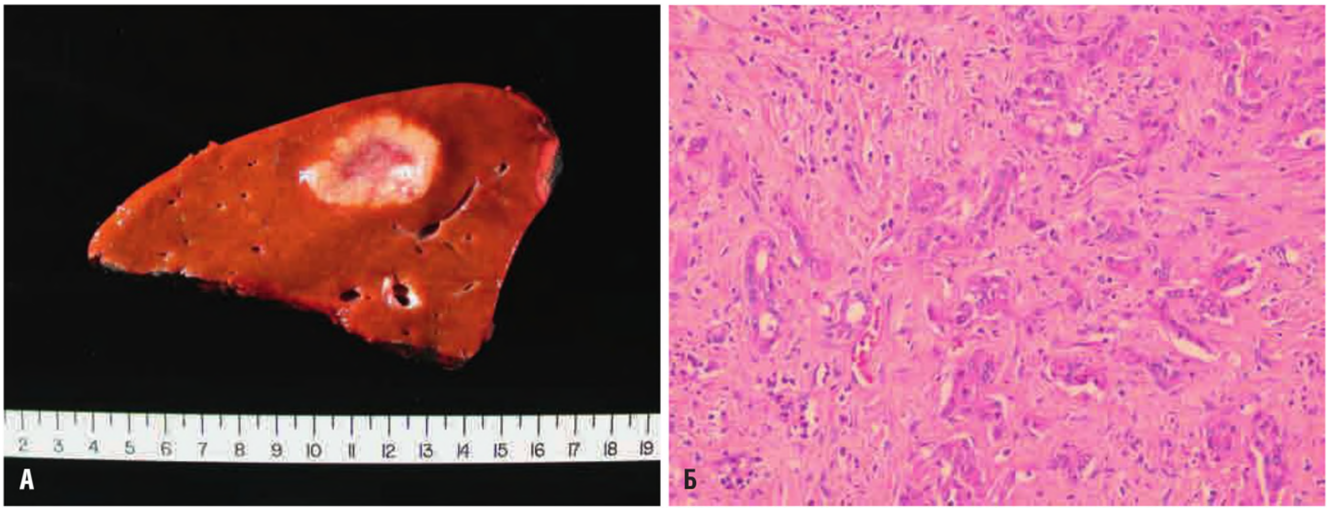


РИС. 18.49 Холангиокарцинома. **(А)** Крупная опухоль, расположенная в правой доле печени, с множественными метастазами по всему органу (аутопсийный препарат). **(Б)** На микропрепарате видны тубулярные железистые структуры, окруженные плотной склерозированной стромой.

ности диагностики в дополнение к гистологическому исследованию используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* со специальными маркерами на EGFR, а также цифровой анализ плоидности опухолевых клеток. Хирургическое вмешательство является единственно возможным и эффективным методом лечения.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Поражение печени метастатическими опухолями наблюдается значительно чаще, чем первичными новообразованиями. Печень и легкие являются органами, в которые наиболее часто метастазируют злокачественные опухоли. Самыми частыми первичными опухолями, метастазирующими в печень, являются новообразования толстой кишки, молочной железы, легких и поджелудочной железы. Также в печень могут метастазировать злокачественные опухоли других локализаций, включая лейкемии, меланомы и лимфомы. Типичны множественные узловые метастазы, которые вызывают гепатомегалию и могут замещать более 80% паренхимы печени. Масса печени может достигать нескольких килограммов. Одиночные метастазы возможно удалить хирургическим путем. Часто наблюдается нарушение кровоснабжения метастатической опухоли, что приводит к развитию центрального некроза и пупковидного вдавления при расположении узла вблизи поверхности печени. Клинические и лабораторные признаки печеночной недостаточности могут отсутствовать даже при большом объеме поражения. Часто симптомом заболевания является только гепатомегалия печени, иногда с узелковыми изменениями ее свободного края. При массивном поражении печени или сдавлении главных желчных протоков может развиться желтуха и аномально повыситься уровень печеночных ферментов.

ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

Заболевания желчевыводящих путей наблюдаются у значительной части населения планеты. Более 95% из них приходятся на желчнокаменную болезнь. В США желчнокаменной болезнью страдают 20 млн человек и выполняют более 700 тыс. холецистэктомий в год.

Ежедневно в печени вырабатывается ≈ 1 л желчи. Между приемами пищи желчь накапливается в желчном пузыре, где концентрируется. Желчный пузырь взрослого человека способен вместить ≈ 50 мл желчи. Желчный пузырь не является органом, без которого невозможно желчевыделение, однако после холецистэктомии у человека могут нарушиться пищеварение и всасывание жиров.

Врожденные аномалии

К врожденным аномалиям желчного пузыря относят *врожденное отсутствие* желчного пузыря или его *удвоение* с наличием одного общего или двух независимых пузырных протоков. Наличие продольной или поперечной перегородки является признаком *двудолевого желчного пузыря*. Аномальное расположение желчного пузыря наблюдается у 5–10% населения. Обычно это частичное или полное погружение желчного пузыря в ткань печени. Самой частой врожденной аномалией является *складчатое дно* желчного пузыря, напоминающее фригийский колпак (рис. 18.50). Возможны *агенезия* всех желчевыводящих путей либо одной части печеночного или общего желчного протока, а также *гипоплазия* желчных протоков (*истинная атрезия желчных протоков*).

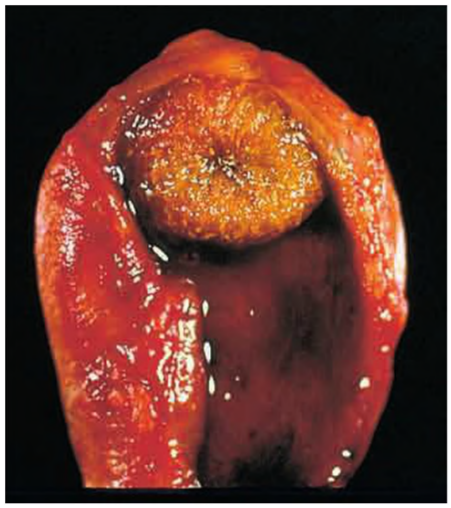


РИС. 18.50 «Фригийский колпак» желчного пузыря; дно вывернуто внутрь.

Заболевания желчного пузыря

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменную болезнь диагностируют у 10–20% взрослого населения развитых стран. Установлено, что более чем у 20 млн человек в США есть желчные камни, общая масса которых составляет 25–50 т! В подавляющем большинстве наблюдений (> 80%) желчнокаменная болезнь протекает бессимптомно, и таких пациентов в течение десятилетий не беспокоят желчные

колики и другие осложнения заболевания. Выделяют 2 типа желчных камней. В западных странах это в основном (≈ 90%) *холестериновые камни*, содержащие более 50% кристаллического моногидрата холестерина. Оставшаяся часть — *пигментные камни* преимущественно из кальциевых солей билирубина [85].

Распространенность и факторы риска. Некоторые люди более подвержены образованию желчных камней, чем другие. Основные факторы риска перечислены в табл. 18.9.

Холестериновые желчные камни преобладают у жителей США и стран Западной Европы и редко образуются у жителей развивающихся стран. Распространенность холестериновых камней достигает 75% у коренных жителей Америки из племен пима, хопи и навахо; пигментные камни в этих популяциях встречаются редко. Пигментные камни преобладают у населения развивающихся стран на фоне бактериальных и паразитарных инфекций желчных путей.

Факторами риска формирования *холестериновых желчных камней* являются:

- *возраст и пол*. Риск появления холестериновых камней увеличивается с возрастом. В США эти камни выявляют менее чем у 5–6% лиц в возрасте до 40 лет, в то время как после 80 лет камни имеют 25–30% населения. Среди американцев с белым цветом кожи распространенность желчных камней в 2 раза выше среди женщин. Основную роль играет гиперсекреция холестерина в желчь. У лиц пожилого возраста высокая частота желчнокаменной болезни связана также с метаболическим синдромом и ожирением;
- *факторы окружающей среды*. Эстрогенная стимуляция, связанная с приемом оральных контрацептивов и беременностью, повышает экспрессию рецепторов печеночных липопротеинов и стимулируют активность печеночной ГМГ-КоА-редуктазы, что увеличивает всасывание и синтез холестерина соответственно. Клофибрат, применяемый для снижения концентрации холестерина в крови, повышает активность печеночной ГМГ-КоА-редуктазы и предотвращает превращение холестерина в желчные кислоты путем снижения активности 7-α-гидроксилазы холестерина. Конечным результатом этих воздействий является избыточное выведение холестерина с желчью. Ожирение и быстрое снижение массы тела также повышают выведение холестерина;
- *приобретенные заболевания*. Застой желчи в желчном пузыре, обусловленный как нейрогенными, так и гормональными воздействиями, является предрасполагающим фактором образования и холестериновых, и пигментных камней;
- *наследственные факторы*. В последнее время достигнут большой прогресс в изучении роли наследственных факторов в образовании холестериновых камней. Основное внимание исследователей сфокусировано на генах, кодирующих синтез печеночных белков, известных как ABC-транспортеры, переносящие липиды желчи. Так, частый вариант гетеродимерного белка, кодируемый генами *ABCG5* и *ABG2* и участвующий в секреции холестерина, является наследственным фактором риска формирования холестериновых камней. Вариант D19H может повышать риск образования холестериновых камней на 8–11%. (Отношение шансов составляет 2–3 при гетерозиготном носительстве D19H и 7 при гомозиготном носительстве.) У лиц с вариантом D19H отмечается снижение всасывания холестерина, но увеличение его синтеза, поэтому применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) может снизить у этих лиц риск образования холестериновых камней.

ТАБЛИЦА 18.9 Факторы риска образования желчных камней

Холестериновые желчные камни
Демографические факторы: жители Северной Европы, Северной и Южной Америки, коренные жители Америки, жители Мексики
Пожилой возраст
Женские половые гормоны
Женский пол
Оральные контрацептивы
Беременность
Ожирение и метаболический синдром
Быстрое снижение массы тела
Застой желчи в желчном пузыре
Врожденные нарушения метаболизма желчных кислот
Гиперлипидемические синдромы
Пигментные желчные камни
Демографические факторы: чаще в странах Азии, чем в западных странах, чаще у деревенских жителей, чем у городских
Хронические гемолитические синдромы
Инфекции желчевыводящих путей
Заболевания желудочно-кишечного тракта: заболевания подвздошной кишки (например, болезнь Крона), резекция подвздошной кишки или наложение обходного анастомоза, кистозный фиброз с недостаточностью поджелудочной железы

Патогенез холестериновых желчных камней. Холестерин становится растворимым в желчи после соединения с водорастворимыми солями желчных кислот и водонерастворимыми лецитинами, которые действуют как детергенты. Когда концентрация холестерина превышает растворяющие возможности желчи, холестерин превращается в твердые кристаллы моногидрата холестерина. Для образования холестериновых камней необходимо сочетание 4 состояний (рис. 18.51): (1) перенасыщенность холестерином желчи; (2) гипокинезия желчного пузыря, что способствует образованию холестеринового ядра; (3) быстрое увеличение холестеринового ядра; (4) секреция в желчном пузыре слизи в большом количестве, которая связывает образовавшиеся кристаллы, способствуя их агрегации в камни.

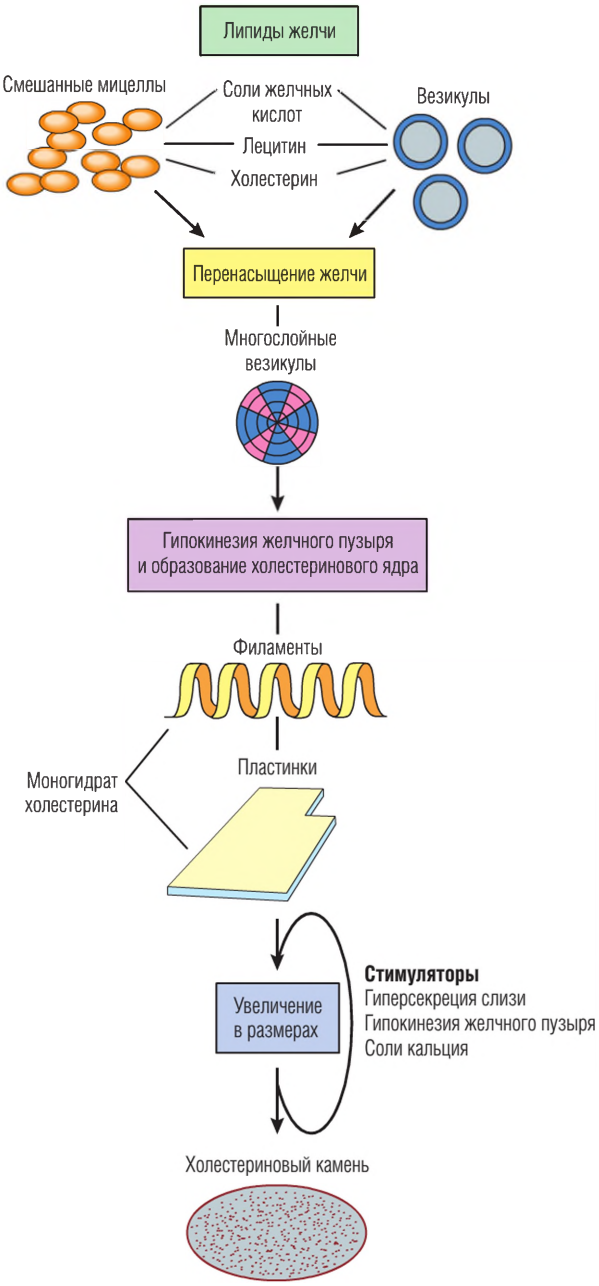


РИС. 18.51 Факторы, способствующие развитию желчнокаменной болезни: перенасыщение желчи, гипокинезия желчного пузыря, появление холестеринового ядра и увеличение камня в размерах.

Патогенез пигментных желчных камней. Пигментные камни представляют собой смесь нерастворимых кальциевых солей несвязанного билирубина с неорганическими солями кальция. Риск образования пигментных камней повышается при состояниях, сопровождающихся увеличением концентрации несвязанного билирубина в желчи, таких как гемолиз, серьезное нарушение функции подвздошной кишки (в т.ч. после операции по наложению обходного анастомоза) и бактериальная инфекция желчных путей. Несвязанный билирубин в норме содержится в желчи в очень малых количествах, однако при инфекции желчных путей происходит высвобождение микробной β-глюкуронидазы, которая гидролизует глюкуронид билирубина, повышая концентрацию несвязанного билирубина. Инфицирование желчных путей *E. coli*, *A. lumbricoides* или печеночной двуусткой *O. sinensis* повышает риск образования пигментных камней. При гемолитических синдромах увеличивается выведение связанного билирубина с желчью. В связи с тем что около 1% глюкуронида билирубина деконъюгируется непосредственно в желчных путях, большее количество несвязанного билирубина может превысить предел его растворимости.

Морфология. Холестериновые камни образуются исключительно в желчном пузыре и содержат холестерин, доля которого варьирует от 100% (чисто холестериновые камни, очень редко) до 50%. *Чисто холестериновые камни* имеют бледно-желтый цвет, округлую или овальную форму и мелкозернистую твердую поверхность (рис. 18.52). На поперечном срезе камня в нем определяются блестящие кристаллические палисадные структуры, расходящиеся в радиальном направлении. При увеличении доли карбоната кальция, фосфатов и билирубина холестериновые камни могут становиться слоистыми, их цвет меняется (варьирует от серовато-белого до черного). Чаще всего присутствуют множественные конкременты, диаметр которых достигает нескольких сантиметров. Реже образуется один, но очень крупный камень, который может заполнять весь желчный пузырь. При наличии множественных камней их поверхность может быть округлой или граненой вследствие плотного прилегания и трения. Камни, состоящие преимущественно из холестерина, являются рентгенегативными, но при достаточном количестве карбоната кальция (в 10–20% случаев) холестериновые камни становятся рентгеноконтрастными.

РИС. 18.52 Холестериновые желчные камни. Манипуляции во время лапароскопической холецистэктомии вызвали фрагментацию некоторых из них, и стала видна внутренняя пигментированная часть, образующаяся в результате захвата желчных пигментов. Слизистая оболочка желчного пузыря имеет красноватый цвет, поверхность ее неровная из-за сопутствующего хронического холецистита.

Пигментные камни подразделяют на черные и коричневые. *Черные пигментные камни* обычно обнаруживаются в асептической желчи в желчном пузыре, а коричневые — в инфицированных внутрипеченочных или внепеченочных протоках. Черные пигментные камни состоят из окисленных полимеров кальциевых солей несвязанного билирубина, небольшого количества карбоната кальция, фосфата кальция и гликопротеинов слизи, а также немногочисленных кристаллов моногидрата холестерина. *Коричневые пигментные камни* содержат кальциевые соли несвязанного билирубина, гликопротеин слизи, большое количество холестерина, а также кальциевые соли пальмитата и стеарата.

Черные пигментные камни редко имеют размер более 1,5 см. Они практически всегда множественные (отмечается обратная зависимость между размером этих камней и их количеством) и могут крошиться при прикосновении. Форма черных пигментных камней обычно заостренная и сложная (рис. 18.53). Коричневые пигментные камни, как правило, слоистые и мягкие, имеют мылоподобную или сальную консистенцию. Черные пигментные камни на 50–75% состоят из карбоната кальция и фосфатов, поэтому являются рентгеноконтрастными. Коричневые пигментные камни содержат кальциевые мыла жирных кислот и являются рентген-негативными.

Основу как пигментных, так и холестериновых камней составляют гликопротеины слизи, которые являются связующим веществом.

Клинические признаки. Желчные камни могут присутствовать в организме до манифестации симптомов десятилетиями, а у 70–80% пациентов остаются бессимптомными в течение всей жизни. Установлено, чем дольше камни остаются бессимптомными, тем меньше риск появления симптомов (только у 1–4% бессимптомных пациентов в год появляются первые симптомы). Основной симптом заболевания — *боль в правом подреберье*, которая обычно бывает мучительной и постоянной или коликообразой (спастического характера) и является результатом окклюзии камнями желчных путей и, возможно, желчного пузыря. Воспаление желчного пузыря (*холецистит*; *см.* далее) в сочетании с камнями также может вызывать боль. Более серьезные проявления — эмпиема и перфорация желчного пузыря, образование фистул, воспаление желчных протоков (*холангит*), обструктивный холестаз или панкреатит с последующими осложнениями. Крупные камни крайне редко попадают в пузырный и общий желчный протоки и вызвают их обструкцию. Гораздо опаснее в этом отношении мелкие камни (так называемый песок). Иногда крупный камень может вызвать некроз стенки желчного пузыря и попасть в просвет прилегающей петли тонкой кишки, вызвав кишечную непроходимость (*синдром Бувре*). Наличие желчных камней увеличивает риск развития карциномы желчного пузыря (*см.* далее).

РИС. 18.53 Черные пигментные желчные камни. Несколько фасетированных черных камней в просвете неизмененного желчного пузыря у пациента с механическим протезом митрального клапана, что привело к хроническому внутрисосудистому гемолизу.

ХОЛЕЦИСТИТ

Воспаление желчного пузыря может быть *острым*, *хроническим* либо *острым на фоне хронического*. Холецистит почти всегда сочетается с желчнокаменной болезнью. В США холецистит является одним из самых частых показаний к неотложному хирургическому вмешательству. Эпидемиология холецистита сходна с эпидемиологией желчнокаменной болезни.

Острый холецистит

Острый калькулезный холецистит (до 90% всех наблюдений острого холецистита) представляет собой острое воспаление желчного пузыря в результате обструкции шейки пузыря или пузырного протока желчными камнями [86]. Острый холецистит является самым частым осложнением желчнокаменной болезни и основным показанием к проведению экстренной холецистэктомии. Холецистит без желчных камней, называемый *некалькулезным холециститом*, может развиваться у тяжелобольных пациентов (до 10% всех наблюдений острого холецистита) [87].

Патогенез. *Острый калькулезный холецистит* возникает в результате химического повреждения желчными кислотами и воспаления слизистой оболочки обтурированного желчного пузыря. Фосфолипазы слизистой оболочки гидролизуют лецитины с образованием токсичных лизолецитинов. Разрушение защитного слоя гликопротеинов слизистой оболочки приводит к тому, что ее эпителий подвергается прямому детергентному воздействию солей желчных кислот. Простагландины, образующиеся в результате растяжения стенки желчного пузыря, способствуют воспалению слизистой оболочки и самой стенки желчного пузыря. Нарушается моторика желчного пузыря и повышается давление желчи, что снижает кровоток в слизистой оболочке. Эти изменения происходят в отсутствие бактериальной инфекции. Микрофлора может присоединиться к этому процессу на поздних стадиях. Острый калькулезный холецистит часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, страдающих симптоматической желчнокаменной болезнью.

Острый некалькулезный холецистит является результатом ишемии. Артерия желчного пузыря является концевой артерией, не имеющей коллатералей. Предрасполагающие факторы — воспаление и отек стенки желчного пузыря, способствующие нарушению кровотока в ней, застой желчи в желчном пузыре и скопление микрокристаллов холестерина (*желчные сладжи*), повышение вязкости желчи и образование слизи, которые вызывают обструкцию пузырного протока при отсутствии явного камнеобразования. Острый некалькулезный холецистит наблюдается у пациентов, госпитализированных по поводу других заболеваний. Факторами риска острого некалькулезного холецистита являются: (1) сепсис с гипотензией и полиорганной недостаточностью; (2) иммуносупрессия; (3) обширные травмы и ожоги; (4) сахарный диабет; (5) инфекции.

Морфология. При *остром холецистите* желчный пузырь, как правило, увеличен в размерах и напряжен, цвет ярко-красный или пятнистый (от фиолетового до зеленовато-черного оттенков), обусловленный субсерозными кровоизлияниями. Серозная оболочка часто покрыта фибрином, а в тяжелых случаях — гнойным экссудатом. Специфические морфологические различия между острым некалькулезным и острым калькулезным холециститом отсутствуют, за исключением характерного для некалькулезного холецистита отсутствия желчных камней при макроскопическом исследовании. При калькулезном холецистите обструкция желчным камнем обычно происходит в области шейки желчного пузыря или в пузырном протоке. В просвете желчного пузыря, заполненного мутной желчью, часто содержащей большое количество фибрина, гноя или крови, может находиться один или несколько камней. Состояние, когда заполняющий пузырь экссудат представлен только гноем, называют *эмпиемой желчного пузыря*. В легких случаях стенка желчного пузыря утолщена, отечна и гиперемирована. В более тяжелых случаях, когда желчный пузырь приобретает зеленовато-черный оттенок, а в его стенке есть зоны некроза и перфорации различного размера, используют термин «гангренозный холецистит». Присоединение пиогенных микроорганизмов, особенно клостридий или кишечной палочки, может вызвать *острый эмфизематозный холецистит*. Морфология острого воспаления желчного пузыря неспецифична.

Клинические признаки. Приступ острого холецистита начинается с постепенно усиливающейся боли в правом подреберье или в эпигастрии и часто сопровождается умеренной лихорадкой, потерей аппетита, тахикардией, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой. У большинства пациентов желтуха отсутствует; гипербилирубинемия позволяет предположить обструкцию общего желчного протока. Может отмечаться умеренный или выраженный лейкоцитоз, сопровождающийся умеренным повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Острый калькулезный холецистит может развиться внезапно без предшествующих симптомов (тогда необходимо неотложное хирургическое вмешательство), а может проявляться незначительными симптомами, исчезающими самостоятельно (у лиц с острым калькулезным холециститом обычно в анамнезе есть указания на аналогичные болевые приступы в прошлом). При отсутствии лечения приступы, как правило, длятся 7–10 дней, но иногда — около суток. У 25% пациентов заболевание прогрессирует с появлением более тяжелых симптомов, что является показанием к срочной операции. Рецидивы заболевания наблюдаются достаточно часто.

Клинические симптомы острого некалькулезного холецистита менее выражены, скрыты за симптомами основного заболевания. У большинства пациентов отсутствуют симптомы со стороны желчного пузыря, поэтому диагноз обычно предположительный. Любая задержка с диагностикой повышает риск развития гангрены желчного пузыя или его перфорации (чаще наблюдаются при некалькулезном холецистите). Ранняя диагностика особенно важна у тяжелобольных, т.к. нераспознанное заболевание практически всегда приводит к летальному исходу. В редких случаях причиной острого некалькулезного холецистита может стать первичная бактериальная инфекция, в т.ч. инфицирование *S. typhi* и стафилококками. Вялотекущая форма острого некалькулезного холецистита может наблюдаться у амбулаторных пациентов с системным васкулитом, у пожилых людей с выраженным атеросклерозом, больных СПИДом и пациентов с инфекциями желчных протоков.

Хронический холецистит

Хронический холецистит может стать исходом рецидивирующего умеренного или тяжелого острого холецистита, но в большинстве случаев возникает сам по себе. Более чем в 90% наблюдений хронический холецистит сочетается с желчнокаменной болезнью. Патогенез хронического холецистита до конца не ясен. Так, например, непонятно, влияют ли желчные камни на развитие воспаления и болевого синдрома, а также почему клиника и морфология хронического некалькулезного и калькулезного холециститов схожи между собой. Возможно, что повышение концентрации желчи приводит и к развитию хронического воспаления, и к образованию камней. В ≈ 30% наблюдений из желчи могут высеваться микроорганизмы, обычно *E. coli* и энтерококки. В отличие от острого калькулезного холецистита, для развития хронического холецистита не обязательно нарушение оттока желчи. Тем не менее симптомы хронического калькулезного холецистита сходны с симптомами его острой формы и варьируют от желчной колики до незначительной боли в правом подреберье и неприятных ощущений в эпигастрии. Поскольку в большинстве желчных пузырей, удаленных при плановой операции по поводу желчнокаменной болезни, выявляются признаки хронического холецистита, можно сделать вывод, что симптомы со стороны желчного пузыря появляются после длительного периода существования желчных камней и незначительного воспаления.

Морфология. Морфологические изменения при хроническом холецистите очень разнообразны, а иногда минимальны. Серозная оболочка обычно гладкая и

блестящая, но может быть тусклой за счет субсерозного фиброза. Плотные фиброзные сращения могут быть результатом предшествующего острого воспаления. На разрезе стенка желчного пузыря утолщена (в различной степени), серовато-белого цвета. В неосложненных случаях в просвете желчного пузыря содержатся достаточно светлая, зеленовато-желтая, слизеподобная желчь и, как правило, камни. Слизистая оболочка обычно сохранна. При гистологическом исследовании степень воспалительных изменений сильно варьирует. В легких случаях в слизистой оболочке определяются только немногочисленные лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, а также субсерозный фиброз. В более тяжелых случаях наблюдается выраженный субэпителиальный и субсерозный фиброз, сопровождающийся инфильтрацией стенки желчного пузыря мононуклеарными клетками (рис. 18.54А). Реактивная пролиферация клеток слизистой оболочки и сращение ее складок могут приводить к образованию глубоких эпителиальных крипт в стенке желчного пузыря. Также могут формироваться выпячивания слизистой оболочки через его стенку — синусы Рокитанского–Ашоффа (*см.* рис. 18.54Б). Наложение на описанную гистологическую картину клинических признаков острого воспаления свидетельствует об обострении болезни.

В редких случаях появление обширных участков дистрофического обызвествления в стенке желчного пузыря может привести к формированию так называемого *фарфорового желчного пузыря*, что значительно повышает риск развития рака. *Ксантогранулематозный холецистит* — редкое заболевание, при котором стенка желчного пузыря резко утолщена, деформирована, имеет узловатый вид и содержит участки хронического воспаления с зонами некроза и кровоизлияниями. Состояние, при котором атрофичный, хронически обтурированный желчный пузырь содержит только прозрачный секрет, называют *водянкой желчного пузыря*.

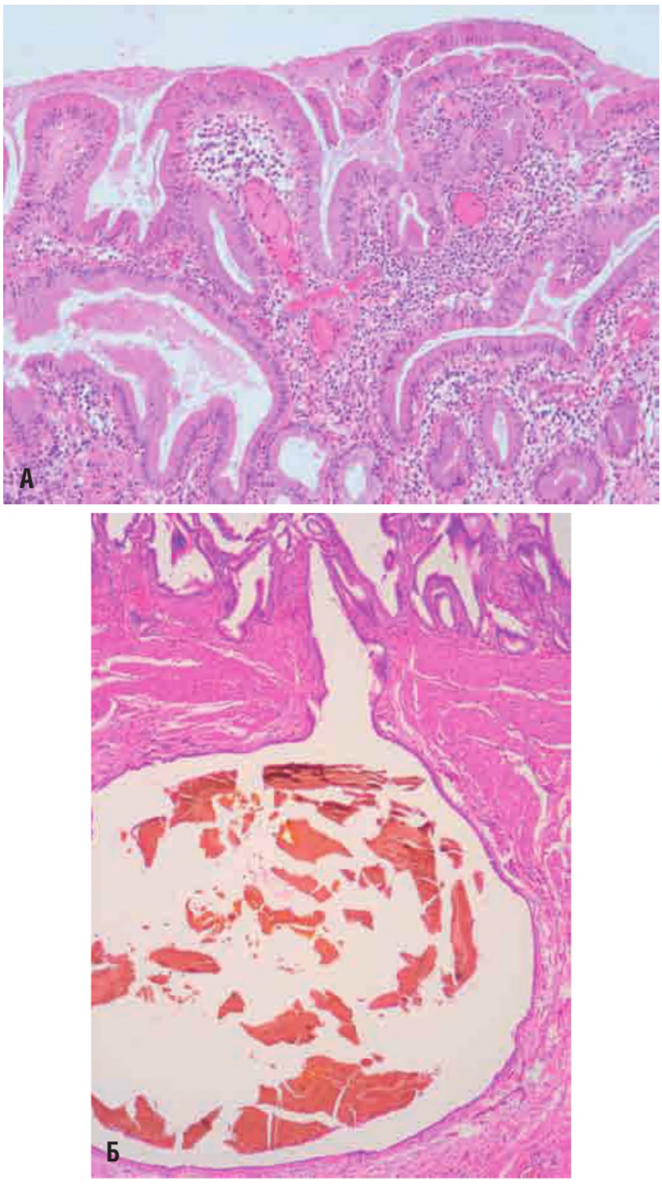


РИС. 18.54 Хронический холецистит. **(А)** Слизистая оболочка желчного пузыря инфильтрирована воспалительными клетками. **(Б)** Выпячивание слизистой оболочки через стенку приводит к образованию синуса Рокитанского–Ашоффа, в котором находится желчь.

Клинические признаки. Хронический холецистит развивается не так внезапно, как острый, и обычно характеризуется повторяющимися приступами постоянной или коликообразной боли в эпигастрии или в правом подреберье. Часто боль может сопровождаться тошнотой, рвотой и непереносимостью жирной пищи. Своевременная и точная диагностика как острого, так и хронического холециститов очень важна, т.к. при этих заболеваниях возможны следующие осложнения:

- присоединение бактериальной инфекции с развитием холангита или сепсиса;
- перфорация желчного пузыря с образованием локального абсцесса;
- разрыв желчного пузыря с развитием диффузного перитонита;
- образование желчнопузырно-кишечной фистулы с дренированием желчи в прилегающие петли кишки, поступлением воздуха и бактерий в желчный пузырь и желчные протоки и возможным развитием кишечной непроходимости, вызванной желчными камнями;
- ухудшение течения других хронических заболеваний с развитием сердечной, легочной, почечной или печеночной недостаточности;
- формирование фарфорового желчного пузыря, при котором повышен риск развития рака (данные значительно варьируют).

Заболевания внепеченочных желчных протоков

ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ И ВОСХОДЯЩИЙ ХОЛАНГИТ

Эти состояния рассмотрены в одном разделе, т.к. они очень часто сочетаются. *Холедохолитиаз* — это наличие желчных камней в просвете желчных протоков (в отличие от желчнокаменной болезни, при которой желчные камни находятся в желчном пузыре). В странах Азии частота образования первичных камней в

просвете желчных протоков намного выше, чем в западных странах. Камни обычно являются пигментными и сочетаются с инфекционными поражениями желчных протоков (*см.* ранее). Холедохолитиаз может протекать бессимптомно или проявляться симптомами: (1) обструкции; (2) панкреатита; (3) холангита; (4) абсцесса печени; (5) вторичного билиарного цирроза печени; (6) острого калькулезного холецистита.

Термин «холангит» обычно используют для описания воспаления желчных протоков в результате бактериальной инфекции. Холангит возникает как осложнение любого заболевания, сопровождающегося нарушением оттока желчи. Чаще всего он развивается в результате холедохолитиаза и стриктур желчных протоков. Реже холангит вызывают стенты или катетеры, опухоли желчных протоков, острый панкреатит и, крайне редко, грибы, вирусы и паразиты.

Бактерии попадают в желчные протоки преимущественно через сфинктер Одди. Воспаление внутрипеченочных желчных протоков называют *восходящим холангитом*. Бактерии обычно являются грамотрицательными анаэробами кишечной группы — *E. coli, Klebsiella* spp., *Interococcus* spp. и *Enterobacter* spp. *Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp., как правило, их выявляют при смешанной инфекции. Холангит обычно проявляется лихорадкой, болью в животе и желтухой и сопровождается острой воспалительной инфильтрацией стенки желчных протоков с проникновением нейтрофилов в их просвет. Самая тяжелая форма холангита — *гнойный холангит*, при котором гнойная желчь заполняет и растягивает желчные протоки. В клинической картине чаще преобладают симптомы сепсиса, а не холестаза, поэтому в таких наблюдениях очень важны ранняя диагностика и своевременное хирургическое вмешательство.

АТРЕЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Атрезия желчных протоков — это полное или частичное закрытие просвета внепеченочных желчных протоков в первые 3 мес жизни ребенка. Она характеризуется прогрессирующим воспалением и фиброзом внутрипеченочных или внепеченочных желчных протоков [88]. Атрезия желчных протоков — самая частая причина смерти от заболеваний печени в раннем детском возрасте. Атрезия желчных протоков, выявляемая у ≈ 30% новорожденных с холестазом и развивающаяся у 1 из 12 тыс. живорожденных, играет большую роль в развитии холестаза новорожденных (*см.* ранее). Из-за быстро прогрессирующего вторичного билиарного цирроза печени 50–60% детей нуждаются в трансплантации печени.

Патогенез. На основании предположительного времени закрытия просвета желчных протоков выделяют 2 основные формы атрезии желчных протоков. *Фетальная форма* (до 20% наблюдений), как правило, сочетается с другими аномалиями развития вследствие перемещения органов грудной и брюшной полости в эмбриогенезе. Типичные для атрезии желчных протоков нарушения: незавершенный поворот органов брюшной полости, прерывание нижней полой вены, полиспления и врожденные пороки сердца. В таких случаях предположительной причиной атрезии является внутриутробное нарушение развития внепеченочных желчных протоков. Чаще встречается *перинатальная форма*, при которой нормально сформированные желчные протоки поражаются уже после рождения. Причины перинатальной атрезии желчных протоков до конца не ясны. Предполагается, что ключевую роль в ее развитии могут играть вирусная инфекция и аутоиммунные нарушения. В некоторых наблюдениях перинатальной атрезии выявили реовирусы, ротавирусы и цитомегаловирусы [89].

Морфология. Основными признаками атрезии желчных протоков являются воспаление и фиброзирующие стриктуры печеночного или общего желчного протока, перипротоковое воспаление и прогрессирующая деструкция внутрипеченочных желчных протоков. В биоптатах печени в ≈ 65% наблюдений обнаруживают признаки обструкции внепеченочных желчных протоков в виде выраженной их пролиферации, отека и фиброза портальных трактов и холестазов в паренхиме печени. По мере прогрессирования заболевания воспалительная деструкция внутрипеченочных желчных протоков приводит к уменьшению их количества, исчезновению отека и признаков пролиферации желчных протоков в биоптатах печени. При нераспознанной и нелеченой атрезии желчных протоков через 3–6 мес после рождения развивается цирроз печени.

Атрезия желчных протоков характеризуется разнообразной анатомической локализацией. Если поражение ограничено общим желчным протоком (*I тип*) или печеночными протоками (*II тип*) с открытыми проксимальными ветвями, атрезию лечат хирургически (операция Касаи). К сожалению, 90% пациентов имеют *III тип* атрезии желчных протоков, при котором обструкция желчных протоков локализуется на уровне или выше ворот печени. В таких случаях хирургическая коррекция невозможна, т.к. отсутствуют желчные протоки, с которыми можно было бы сформировать анастомоз. Кроме того, у большинства пациентов внутрипеченочные желчные протоки, сохранные на начальных стадиях болезни, в дальнейшем разрушаются.

Клинические признаки. У новорожденных с атрезией желчных протоков возникает холестаз (*см.* ранее). Такие новорожденные имеют нормальную массу тела при рождении и нормальную прибавку массы тела после рождения. Заболевание несколько чаще наблюдается у девочек.

По мере развития заболевания нормальный стул постепенно становится ахоличным. К моменту развернутой клинической картины уровень билирубина в сыворотке крови варьирует от 6 до 12 мг/дл при умеренном повышении уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы. Успех хирургического вмешательства и последующая проходимость анастомозов ограничены риском бактериальной инфекции внутрипеченочных желчных протоков и внутрипеченочным прогрессированием заболевания. Основной надеждой на спасение маленьких пациентов является трансплантация печени вместе с желчными протоками. Без хирургического вмешательства смерть обычно наступает в течение первых 2 лет жизни.

КИСТЫ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

Кисты общего желчного протока (холедоха) — это врожденное расширение этого протока, чаще наблюдаемое у детей в возрасте до 10 лет и проявляющееся неспецифическими симптомами желтухи и/или повторяющимися приступами боли в животе, типичной для печеночной колики [90]. В ≈ 20% наблюдений указанные симптомы впервые возникают у взрослых. Иногда появление симптомов связано с кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков (болезнь Кароли; *см.* ранее). Соотношение женщин и мужчин варьирует от 3 : 1 до 4 : 1. Кисты общего желчного протока могут иметь вид сегментарного или цилиндрического расширения, дивертикула или холедохоцеле (кистозного образования дистального отдела общего желчного протока, выпячивающегося в просвет двенадцатиперстной кишки). Кисты общего желчного протока являются предрасполагающим фактором формирования камней, развития стенозов и стриктур, панкреатита и обструкции внутрипеченочных желчных протоков. У пожилых пациентов кисты повышают риск развития карциномы желчных протоков.

Опухоли

В литературе описаны наблюдения появления в желчных протоках гетеротопической ткани и карциноидной опухоли, фибромы, миомы, гемангиомы и их злокачественных аналогов, но важнейшее клиническое значение имеют опухоли из эпителиальной выстилки желчных протоков.

Аденомы — доброкачественные эпителиальные новообразования, представляющие собой ограниченное внутриэпителиальное поражение выстилки протоков. Аденомы подразделяются на *тубулярные*, *ворсинчатые* и *тубуло-ворсинчатые* и гистологически сходны с аденомами других отделов желудочно-кишечного тракта.

Воспалительные полипы представляют собой выбухание слизистой оболочки на широком основании, поверхностные отделы стромы которого инфильтрированы клетками хронического воспаления и липидсодержащими макрофагами. При лучевых методах исследования эти новообразования бывает трудно отличить от опухолей. *Аденомиоз* желчного пузыря характеризуется наличием гиперплазированного мышечного слоя, содержащего гиперплазированные железы.

Злокачественные опухоли внепеченочных желчных протоков описаны ранее в разделе «Холангиокарцинома».

КАРЦИНОМА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Карцинома желчного пузыря является самой частой злокачественной опухолью внепеченочных желчных протоков. Она немного чаще развивается у женщин, обычно после 60 лет. Заболеваемость раком желчного пузыря в США составляет 1 случай на 50 тыс. населения. Очень редко диагноз ставят на операбельной стадии, поэтому средняя 5-летняя выживаемость в течение многих лет сохраняется на уровне 5–12% даже после хирургического вмешательства. Самый значимый фактор риска развития карциномы желчного пузыря — желчные камни (присутствуют в 95% наблюдений карциномы) [91]. В то же время необходимо отметить, что рак желчного пузыря развивается через 20 и более лет только у 0,5% пациентов с желчными камнями. В Азии, где распространены пиогенные и паразитарные заболевания желчных протоков, желчные камни при раке желчного пузыря наблюдаются еще реже. В желчных пузырях, содержащих желчные камни или инфекционные агенты, рак развивается в результате постоянного раздражения и хронического воспаления. Считается, что в развитии рака определенную роль играют и канцерогенные дериваты желчных кислот.

Морфология. Карцинома желчного пузыря может быть инфильтративной или экзофитной. Чаще наблюдается *инфильтративная опухоль*. При этом в стенке желчного пузыря обычно обнаруживают плохо различимые участки диффузного утолщения и уплотнения площадью до нескольких квадратных сантиметров или рспространяющиеся на весь желчный пузырь. Глубокие язвы могут приводить к перфорации стенки желчного пузыря или к пенетрации опухоли в прилегающие органы. Инфильтративные опухоли, как правило, имеют скиррозный характер роста и очень плотную консистенцию. *Экзофитная опухоль* прорастает в просвет органа, иногда в подлежащую стенку, и имеет неправильную форму, напоминающую цветную капусту. Часть опухоли, находящаяся в просвете пузыря, может некротизироваться, изъязвляться; в ней могут наблюдаться кровоизлияния (рис. 18.55А). Чаще поражаются дно и шейка желчного пузыря; в ≈ 20% наблюдений в процесс вовлекаются боковые стенки.

В большинстве наблюдений злокачественная опухоль желчного пузыря является аденокарциномой, которая может развиться из аденомы, признаки которой обнаруживают в 1% желчных пузырей после холецистэктомии. Часть аденокарцином — это высокодифференцированные или умеренно дифференцированные опухоли сосочкового типа. Другие аденокарциномы представлены инфильтративными и низкодифференцированными формами. В ≈ 5% наблюдений диагностируют плоскоклеточную карциному или же опухоль имеет признаки железисто-плоскоклеточной дифференцировки (*см.* рис. 18.55Б). В небольшом числе наблюдений выявляют карциноидную опухоль или варианты с признаками мезенхимальной дифференцировки (*карциносаркому*). Папиллярные опухоли имеют лучший прогноз по сравнению с опухолями другого типа. К моменту выявления этих опухолей большинство из них уже прорастают в печень, а многие распространяются на пузырный проток и прилегающие желчные протоки, а также в портально-печеночные лимфатические узлы. Метастазы обычно обнаруживают в брюшине, органах желудочно-кишечного тракта и легких.

Клинические признаки. Дооперационный диагноз «карцинома желчного пузыря» является скорее исключением, чем правилом (менее чем в 20% случаев). Симптомы заболевания неспецифические и обычно сходны с симптомами желчнокаменной болезни: боль

РИС. 18.55 Аденокарцинома желчного пузыря. **(А)** Вскрытый желчный пузырь, содержащий крупную экзофитную опухоль, которая заполняет весь его просвет. **(Б)** В плотной склерозированной стенке желчного пузыря определяются злокачественные железистые структуры.

в животе, желтуха, снижение аппетита, тошнота и рвота. Ранняя диагностика опухоли (до момента распространения опухоли на прилегающие органы) возможна лишь у пациентов с пальпируемым желчным пузырем и острым холециститом или когда карциному случайно обнаруживают при холецистэктомии, проведенной по поводу желчнокаменной болезни.

Методами терапии являются резекция новообразования, часто с захватом прилегающих участков печени, а также химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. MacSween R et al.: Developmental anatomy and normal structure. In MacSween R (ed): Pathology of the Liver, 4th ed. 2002.
2. Crawford JM: Development of the intrahepatic biliary tree. Semin Liver Dis 22:213, 2002.
3. Lim YS, Kim WR: The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. Clin Liver Dis 12:733, 2008.
4. Lee WM: Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis 28:142, 2008.
5. Fontana RJ: Acute liver failure due to drugs. Semin Liver Dis 28:175, 2008.
6. Haussinger D, Schliess F: Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Gut 57:1156, 2008.
7. Munoz SJ: The hepatorenal syndrome. Med Clin N Am 92:813, 2008.
8. Rodriguez-Rosin R, Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome — a liver induced lung vascular disease. N Engl J Med 358:2378, 2008.
9. Friedman SE: Mechanisms of hepatic fi brogenesis. Gastroenterology 134:1655, 2008.
10. Sanyal AJ et al.: Portal hypertension and its complications. Gastroenterology 134:1715, 2008.
11. Schuppan D, Afdhal NH: Liver cirrhosis. Lancet 371:838, 2008.
12. Desmet VJ, Roskams T: Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. J Hepatol 40:860, 2004.
13. Iwakiri Y, Groszmann RJ: Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol 46:927, 2007.
14. Bosch J: Vascular deterioration in cirrhosis: The big picture. J Clin Gastroenterol 41:S247, 2007.
15. Servedio V et al.: Spectrum of *UGT1A1* mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identifi cation of twelve novel alleles and genotypephenotype correlation. Hum Mutat 25:325, 2005.
16. Kartenbeck J et al.: Absence of the canalicular isoform of the *MRP* geneencoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. Hepatology 23:1061, 1996.
17. O'Leary JG, Pratt DS: Cholestasis and cholestatic syndromes. Curr Opin Gastroenterol 23:232, 2007.
18. Paulusma CC et al.: ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. Hepatology 47:268, 2008.
19. Suchy FJ, Ananthanarayanan M: Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. J Pediatr Gastroenterol Nutr 43 (Suppl 1):S10, 2006.
20. Sundaram SS, Sokol RJ: The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. Current Treat Options Gastroenterol 101:495, 2007.
21. Feigelstock D et al.: The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. J Virol 72:6621, 1998.
22. Martin A, Lemon SM: Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 43:S164, 2006.
23. Andre FE: Universal mass vaccination against hepatitis A. Curr Top Microbiol Immunol 304:95, 2006.
24. Pungpapong S et al.: Natural history of hepatitis B infection: an update for clinicians. May Clin Proc 82:967, 2007.
25. Blumberg BS et al.: A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191:541, 1965.
26. Block TM et al.: Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis 11:685, 2007.
27. Bertoletti A, Gehring AJ: The immune response during hepatitis B virus infection. J Gen Virol 87:1439, 2006.
28. Pawlotsky JM: Hepatitis C virus population dynamics during infection. Curr Top Microbiol Immunol 299:261, 2006.
29. Missiha SB et al.: Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. Gastroenterology 134:1699, 2008.
30. Koytak ES, Yurdaydin C, Glenn JS: Hepatitis D. Current Treat Options Gastroenterol 10:456, 2007.
31. Purcell RH, Emerson SU: Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J Hepatol 48:494, 2008.
32. Williams CF et al.: Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. N Engl J Med 350:981, 2004.
33. Yim HJ, Lok AS: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 43:S173, 2006.
34. Weber R, et al.: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodefi ciency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 166:1632, 2006.
35. Goodman ZD: Grading and staging systems for infl ammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 47:598, 2007.
36. Leifeld L et al.: Intrahepatic activation of caspases in human fulminant hepatic failure. Liver Int 26:872, 2006.
37. Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 354:54, 2006.
38. Czaja AJ: Autoimmune liver disease. Curr Opin Gastroenterol 23:255, 2007.
39. Arundel C, Lewis JH: Drug-induced liver disease in 2006. Curr Opin Gastroenterol 23:244, 2007.

40. Bleibel W et al.: Drug-induced liver injury: review article. Dig Dis Sci 52:2463, 2007.
41. Aithal GP: Dangerous liaisons: drug, host and the environment. J Hepatol 46:995, 2007.
42. Gramenzi A et al.: Review article: alcoholic liver disease — pathophysiological aspects and risk factors. Aliment Pharmacol Ther 24:1151, 2006.
43. Ongi JP, Younossi ZM: Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liv Dis 11:1, 2007.
44. Yeh MM, Brunt EM: Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Am J Clin Pathol 128:837, 2007.
45. Farrell GC, Larter CZ: Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 43:S99, 2006.
46. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ: Recent advances in non-alcoholic fatty liver. Curr Opin Gastroenterol 24:320, 2008.
47. Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis. Annu Rev Nutr 26:251, 2006.
48. Du X et al.: The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science 320:1088, 2008.
49. Whitington PF: Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. Semin Liver Dis 27:243, 2007.
50. Gordeuk VR et al.: Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the *SCL40A1* (ferroportin 1) gene. Blood Cells Mol Dis 31:299, 2003.
51. Pfeiffer RF: Wilson's disease. Semin Neurol 27:123, 2007.
52. Ioachimescu OC, Stoller JK: A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. COPD 2:263, 2005.
53. Perlmutter DH: Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin defi ciency. Pediatr Res 60:233, 2006.
54. Kaplan MM, Gershwin ME: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 353:1261, 2005.
55. Jones DE: Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Gut 56:1615, 2007.
56. Abe M, Onji M: Natural history of primary biliary cirrhosis. Hepatology Res 38:639, 2008.
57. Weismüller TJ et al.: The challenges in primary sclerosing cholangitis — Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. J Hepatol 48:S38, 2008.
58. Maggs JL, Champamn RW: An update on primary sclerosing cholangitis. Curr Opin Gastroenter 24:377, 2008.
59. Nakanuma Y, Zen Y: Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the latest addition to the sclerosing cholangitis family. Hepatol Res 37 (Suppl 3):S478, 2007.
60. Everson GT, et al.: Advances in the management of polycycstic liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2:563, 2008.
61. Masyuk T, LaRusso N: Polycystic liver disease: New insights into disease pathogenesis. Hepatology 43:906, 2006.
62. Gunay-Aygun M et al.: Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. J Pediatr 149:159, 2006.
63. Warthen DM et al.: Jagged1 (*JAG1*) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. Hum Mutat 27:436, 2006.
64. Chawla Y, Dhiman RK: Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. Semin Liv Dis 208:270, 2008.
65. Pulliainen AT, Dehio C: *Bartonella henselae:* Subversion of vascular endothelial cell functions by translocated bacterial effector proteins. Int J Biochem Cell Biol 2008, epub.
66. DeLeve LD: Hepatic microvasculature in liver injury. Semin Liver Dis 27:390, 2007.
67. Demetris A et al.: Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology 31:792, 2000.
68. Hay JE: Liver disease in pregnancy. Hepatology 47:1067, 2008.
69. Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. Obstet Gynecol Surv 59:838, 2004.
70. Browning MF et al.: Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. Obstet Gynecol 107:115, 2006.
71. Mallet V et al.: Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. AIDS 21:187, 2007.
72. Zucman-Rossi J et al.: Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classifi cation and relationship with HCC. Hepatology 43:515, 2006.
73. Reznik Y et al.: Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. J Clin Endocrinol Metab 89:1476, 2004.
74. Linabery AM, Ross JA: Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer 112:416, 2008.
75. Cairo S et al.: Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. Cancer Cell 9:14, 2008.
76. Adesina AM et al.: FOXG1 is overexpressed in hepatoblastoma. Hum Pathol 38:400, 2007.
77. Parkin DM et al.: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55:74, 2005.
78. Levrero M: Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. Oncogene 25:3834, 2006.
79. Ni YH et al.: Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. Gastroenterology 132:1287, 2007.
80. Torbenson M: Review of the clinicopathologic features of fi brolamellar carcinoma. Adv Anat Pathol 14:217, 2007.
81. Lee JS et al.: A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. Nat Med 12:410, 2006.
82. Llovet JM et al.: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Nat Cancer Inst 100:698, 2008.
83. Llovet JM et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 359:378, 2008.
84. Gores GJ, Blechacz B: Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment. Hepatology 48:308, 2008.
85. Lammert F, Miguel JF: Gallstone disease: from genes to evidence based therapy. J Hepatol 48:S124, 2008.
86. Strasberg SM: Acute calculous cholecystitis. New Engl J Med 358:2804, 2008.
87. Elwood DR: Cholecystitis. Surg Clin N Am 88:1241, 2008.
88. Petersen C: Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. Clin Liver Dis 10:73, vi, 2006.
89. Mack CL: The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. Semin Liver Dis 27:233, 2007.
90. Kerkar N et al.: The hepatic fibrocystic diseases. Clin Liver Dis 10:55, v–vi, 2006.
91. Randi G et al.: Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer 118:1591, 2006.

19

Поджелудочная железа

Врожденные пороки развития 1015
- Агенезия 1015
- Разделенная поджелудочная железа 1015
- Кольцевидная поджелудочная железа 1015
- Эктопия поджелудочной железы 1015

Панкреатит 1015
- Острый панкреатит 1016
- Хронический панкреатит 1019

Неопухолевые кисты 1021
- Врожденные кисты 1021
- Псевдокисты 1021

Опухоли 1022
- Кистозные опухоли 1022
- Рак поджелудочной железы 1024
- Ацинарно-клеточная карцинома 1027
- Панкреатобластома 1027

Поджелудочная железа взрослого человека — это поперечно расположенный в забрюшинном пространстве орган, лежащий между петлей двенадцатиперстной кишки и воротами селезенки. Ориентируясь на прилегающие к органу сосудистые структуры, можно выделить 4 части поджелудочной железы: головку, шейку (перешеек), тело и хвост. В среднем поджелудочная железа имеет длину 20 см, массу 85 г (у женщин) или 90 г (у мужчин) [1].

Структура протоковой системы поджелудочной железы очень вариабельна (рис. 19.1). *Главный панкреатический проток* (*вирсунгов проток*) наиболее часто открывается в двенадцатиперстную кишку в области фатерова сосочка, тогда как *дополнительный панкреатический проток* (*санториниев проток*) обычно дренируется в двенадцатиперстную кишку через отдельный малый сосочек, расположенный на 2 см краниальнее (проксимальнее) фатерова сосочка (*см.* рис. 19.1А). У большинства взрослых главный панкреатический проток соединяется с общим желчным протоком проксимальнее фатерова сосочка, таким образом формируя ампулу фатерова сосочка — общий канал для излития желчи и панкреатического сока.

Поджелудочная железа образуется путем слияния дорсального и вентрального выпячиваний передней кишки, в результате формируется единый орган [2, 3]. Бóльшая часть железы, включая тело, хвост, верхнюю/переднюю часть головки и дополнительный панкреатический проток, развивается из дорсального зачатка. Вентральный зачаток дает начало задней/нижней части головки поджелудочной железы и впадает в фатеров сосочек.

Поджелудочная железа получила свое название от греческого слова *pankreas*, означающего «вся плоть», но в действительности она представляет собой сложный дольчатый орган с обособленными экзокринной и эндокринной частями. *Экзокринная часть*, которая вырабатывает пищеварительные ферменты, составляет 80–85% ткани поджелудочной железы. *Эндокринная часть* представлена скоплениями ≈ 1 млн клеток, называемыми островками Лангерганса. Клетки островков Лангерганса составляют только 1–2% органа и вырабатывают инсулин, глюкагон и соматостатин. Заболевания эндокринной части поджелудочной железы детально описаны в главе 24.

Экзокринная часть поджелудочной железы состоит из ацинарных клеток, вырабатывающих ферменты, необходимые для пищеварения, и системы проточков и протоков, по которым секрет транспортируется в двенадцатиперстную кишку [1]. Ацинарные клетки — это пирамидальной формы эпителиальные клетки, радиально расположенные вокруг центрального просвета (рис. 19.2). Ацинарные клетки содержат мембраносвязанные зимогенные гранулы, богатые пищеварительными ферментами.

Поджелудочная железа секретирует экзокринные продукты в виде неактивных проферментов — трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбоксипептиазы, проэластазы, калликреиногена и профосфолипазы А и В [1]. Самопереваривание ткани поджелудочной железы предотвращается за счет того, что:

- большинство ферментов (за исключением амилазы и липазы) синтезируются в виде неактивных проферментов;

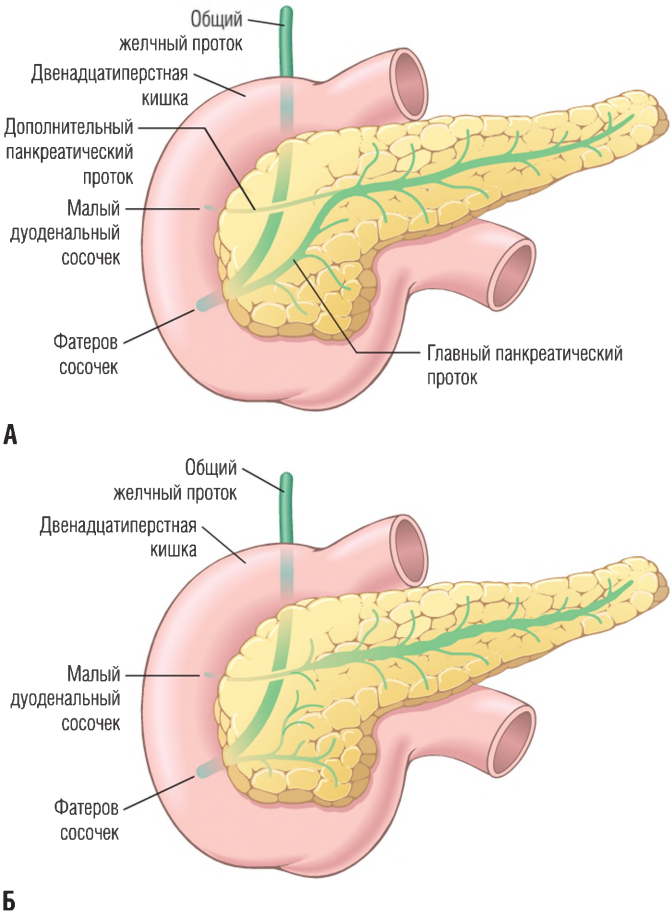


РИС. 19.1 Анатомия протоковой системы поджелудочной железы. **(А)** Нормальная анатомия протоков. **(Б)** Анатомия протоков при разделенной поджелудочной железе [Gregg JA et al.: Pancreas divisum: results of surgical intervention. Am J Surg 145:488–492, 1983].

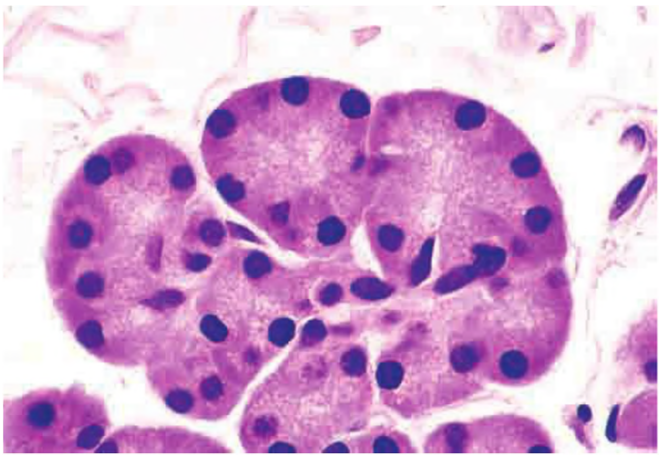


РИС. 19.2 Ацинусы поджелудочной железы с радиально расположенными экзокринными ацинарными клетками пирамидальной формы. В цитоплазме происходят синтез и упаковка ферментов в зимогенные гранулы с последующей экскрецией в центральный просвет ацинуса.

- в ацинарных клетках ферменты находятся внутри мембраносвязанных зимогенных гранул;
- для активации проферментов необходимо превращение неактивного трипсиногена в активный трипсин под действием энтеропептидазы (энтерокиназы) двенадцатиперстной кишки. Трипсин расщепляет проферменты до конечных продуктов, таких как химотрипсин, эластазы и фосфолипазы;
- в ацинарных клетках и секрете протоков присутствуют ингибиторы трипсина, включая ингибитор сериновых протеаз типа Kazal 1 (SPINK1), также известный как панкреатический секреторный ингибитор трипсина;
- ацинарные клетки очень устойчивы к воздействию трипсина, химотрипсина и фосфолипазы A_2.

Самыми значимыми заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы являются кистозный фиброз (*см.* главу 10), врожденные аномалии, острый и хронический панкреатит, псевдокисты и опухоли.

Врожденные пороки развития

В результате нарушений сложного процесса формирования поджелудочной железы, при котором сливаются дорсальный и вентральный ее зачатки, часто возникают разнообразные анатомические варианты строения органа [3]. Большинство таких вариантов не приводят к развитию заболеваний, однако некоторые, особенно затрагивающие строение протоковой системы, могут представлять определенные проблемы для эндоскопистов и хирургов. Например, отсутствие данных о наличии аберрантной протоковой системы может привести к непреднамеренной перевязке протоков во время оперативного вмешательства и стать причиной серьезных осложнений, в частности панкреатита.

АГЕНЕЗИЯ

Очень редко поджелудочная железа может полностью отсутствовать (*агенезия*). Такое состояние сочетается с другими тяжелыми мальформациями, которые обычно несовместимы с жизнью. Ген *PDX1* (панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1) кодирует фактор транскрипции, ответственный за развитие поджелудочной железы [3]. У лиц с агенезией поджелудочной железы описана гомозиготная мутация *PDX1*, расположенного на хромосоме 13q12.1 [3, 4].

РАЗДЕЛЕННАЯ ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Разделенная поджелудочная железа — самая распространенная врожденная аномалия этого органа (3–10%) [4]. Данная аномалия связана с отсутствием слияния фетальной протоковой системы дорсального и вентрального зачатков поджелудочной железы [4]. В результате этого основная масса поджелудочной железы (формирующаяся из дорсального зачатка) дренируется через дорсальный панкреатический проток и малый сосочек двенадцатиперстной кишки (*см.* рис. 19.1Б) [4]. У лиц с разделенной поджелудочной железой главный панкреатический проток очень короткий (1–2 см) и дренирует только небольшую часть головки железы через большой (фатеров) сосочек двенадцатиперстной кишки. Несмотря на существующие разногласия в отношении клинической значимости разделенной поджелудочной железы, признано, что даже относительный стеноз, обусловленный тем, что панкреатический сок от большей части железы выводится через малый сосочек, предрасполагает к развитию хронического панкреатита [4, 5].

КОЛЬЦЕВИДНАЯ ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Кольцевидная поджелудочная железа — это похожая на кольцо структура из нормальной ткани поджелудочной железы, полностью охватывающая нисходящую часть двенадцатиперстной кишки. Кольцевидная поджелудочная железа часто сочетается с другими врожденными аномалиями развития и может проявляться в раннем детском возрасте или у взрослых симптомами обструкции двенадцатиперстной кишки — растяжением желудка и рвотой [4, 6].

ЭКТОПИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В ≈ 2% рутинных аутопсий обнаруживают аномально расположенную, или *эктопическую*, ткань поджелудочной железы. Типичные места эктопии — желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, дивертикул Меккеля и подвздошная кишка [4]. Эмбриональные остатки поджелудочной железы имеют размеры от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров и локализуются в подслизистой оболочке. Гистологически они представлены нормальными ацинусами, железами, а иногда и островками Лангерганса. Будучи частой случайной находкой, эктопия поджелудочной железы может приводить к развитию болевого синдрома в результате очагового воспаления или, реже, может вызывать кровотечение из слизистой оболочки. Около 2% островково-клеточных опухолей (*см.* главу 24) развиваются из эктопической ткани поджелудочной железы. Патогенез формирования эктопии поджелудочной железы пока не выяснен.

Панкреатит

Панкреатит — это воспаление поджелудочной железы, связанное с повреждением ее экзокринной части. Клинические проявления заболевания варьируют от слабовыраженного и ограниченного процесса до жизнеугрожающего острейшего воспаления, а течение заболевания — от транзиторных атак до утраты функции железы [7, 8].

При *остром панкреатите* в случае устранения его причины возможно восстановление ткани поджелудочной железы [9, 10]. При *хроническом панкреатите* происходит необратимая утрата экзокринной части паренхимы поджелудочной железы [7, 11].

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит — обратимое повреждение паренхимы поджелудочной железы, связанное с воспалением. Острый панкреатит встречается относительно часто, ежегодная заболеваемость им в западных странах составляет 10–20 случаев на 100 тыс. населения, при этом ≈ 80% наблюдений острого панкреатита связано с патологией желчных протоков и алкоголизмом (табл. 19.1) [8–10, 12]. Желчные камни обнаруживают в 35–60% наблюдений острого панкреатита, однако только у 5% пациентов с желчекаменной болезнью развивается панкреатит. Доля острого панкреатита, вызванного чрезмерным употреблением алкоголя, варьирует от 65% в США до 20% в Швеции и до 5% и менее в Южной Франции и Великобритании [13]. Соотношение мужчин и женщин в группе с заболеваниями желчных протоков составляет 1 : 3, а в группе с алкоголизмом — 6 : 1.

Реже острый панкреатит вызывают:

- *обструкция протоков поджелудочной железы*. Причинами обструкции (помимо камней) могут быть периампуллярные опухоли (рак поджелудочной железы), холедохоцеле, разделенная поджелудочная железа (спорные данные), сладж-синдром желчного пузыря и паразитарные заболевания (особенно аскаридоз и хлонорхоз, вызываемый *C. sinensis*) [10, 14];
- *лекарственные средства* (более 85 наименований, например фуросемид, азатиоприн, 2′,3′-дидезоксииносин, эстрогены) [10, 15];
- *инфекции* (особенно эпидемический паротит);
- *метаболические расстройства* (например, гипертриглицеридемия, гиперпаратиреоз), сопровождающиеся гиперкальциемией;
- *ишемическое повреждение* при шоке, тромбозе сосудов, эмболии и васкулитах;
- *травма* (тупая травма живота или ятрогенное повреждение во время хирургического вмешательства либо при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии);
- *наследственные дефекты генов*, кодирующих синтез панкреатических ферментов и их ингибиторов, включая зародышевые мутации гена *PRSS1*, кодирующего катионоактивный трипсиноген, и гена *SPINK1* (*см.* далее) [16–19].

ТАБЛИЦА 19.1 Этиологические факторы острого панкреатита

Метаболические
Алкоголизм
Гиперлипопротеинемия
Гиперкальциемия
Лекарственные средства (например, азатиоприн)
Генетические
Мутации генов *PRSS1* и *SPINK1*
Механические
Желчные камни
Травма
Ятрогенное повреждение
Хирургическое вмешательство
Эндоскопические процедуры с введением контрастного вещества
Сосудистые
Шок
Атероэмболия
Васкулит
Инфекционные
Эпидемический паротит

Наследственный панкреатит. У 10–20% пациентов с острым панкреатитом невозможно обнаружить ни один из известных этиологических факторов. Несмотря на то что в таких случаях используют термин «идиопатический панкреатит», новые данные позволяют предположить, что иногда панкреатит имеет генетическую причину. Таким образом, генетические нарушения, ассоциированные с развитием панкреатита, заслуживают особого внимания [17]. Наследственный панкреатит характеризуется рецидивирующими тяжелыми приступами воспаления поджелудочной железы и обычно манифестирует в детском возрасте [16, 17]. Большинство случаев обусловлено зародышевой мутацией гена *PRSS1* [16]. Такие мутации нарушают работу основного механизма, препятствующего самопереариванию ткани поджелудочной железы, путем повреждения участка в гене *PRSS1*, ответственном за расщепление (инактивацию) трипсина самим трипсином [17]. При наличии такой мутации трипсин становится резистентным к расщеплению другими молекулами трипсина. И если даже небольшое количество такого трипсина активируется в поджелудочной железе, оно может активировать и другие пищеварительные проферменты, что приводит к развитию панкреатита. Для выработки устойчивого к расщеплению трипсина достаточно даже одного мутантного аллеля гена, т.е. такая форма наследственного панкреатита является *аутосомно-доминантной*.

Ген *SPINK1* кодирует синтез панкреатического секреторного ингибитора трипсина, который подавляет действие трипсина, помогая предотвратить самопереваривание ткани поджелудочной железы активированным трипсином [17]. Наследственные инактивирующие мутации гена *SPINK1* также могут привести к развитию панкреатита. Эта форма наследственного панкреатита является *аутосомно-рецессивной*, т.к. для ее развития должны быть инактивированы оба аллеля гена.

Морфология. Морфологическая картина острого панкреатита варьирует от незначительного воспаления и отека до выраженного распространенного некроза и обширных кровоизлияний. Основные виды повреждений: (1) повышение проницаемости капилляров, приводящее к отеку; (2) жировой некроз под действием липолитических ферментов; (3) острое воспаление; (4) разрушение паренхимы поджелудочной железы под

действием протеолитических ферментов; (5) разрушение кровеносных сосудов с кровоизлияниями. Степень выраженности каждого из этих повреждений зависит от продолжительности и тяжести патологического процесса.

При легкой форме — *остром интерстициальном панкреатите* — наблюдаются незначительная воспалительная инфильтрация, интерстициальный отек и небольшие участки жирового некроза в ткани и жировой клетчатке поджелудочной железы (рис. 19.3). Жировой некроз является результатом ферментативной активности липазы. Высвобождающиеся жирные кислоты, взаимодействуя с ионами кальция, образуют нерастворимые соли, которые придают жировым клеткам вид голубых гранул (*см.* главу 1).

При более тяжелой форме — *остром некротизирующем (деструктивном) панкреатите* — некрозу подвергаются ацинарная и протоковая ткани и островки Лангерганса. Повреждение сосудов может привести к кровоизлияниям в паренхиму поджелудочной железы. При макроскопическом исследовании в ткани поджелудочной железы выявляются красновато-черные участки кровоизлияний в сочетании с желтовато-белыми участками жирового некроза (рис. 19.4). Участки жирового некроза также могут быть в сальнике и брыжейке кишки, а также за пределами брюшной полости, например в подкожно-жировой клетчатке. В большинстве наблюдений в брюшной полости содержится серозная, слегка мутная, с коричневатым оттенком жидкость, в которой можно обнаружить капли жира, образовавшиеся в результате действия ферментов на жировую ткань.

При самой тяжелой форме — *геморрагическом панкреатите* — некроз паренхимы сопровождается массивными кровоизлияниями в ткань железы [20, 21].

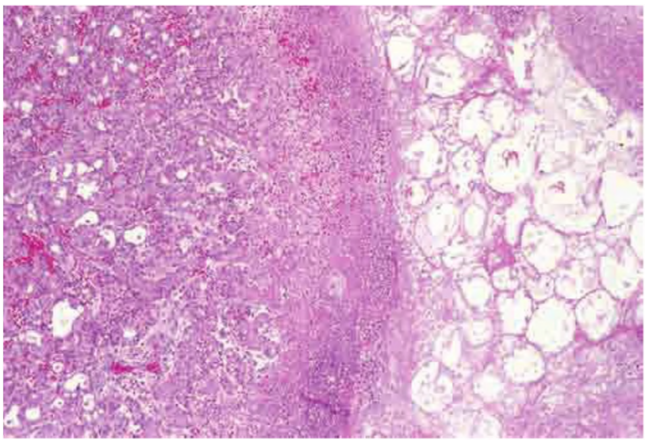


РИС. 19.3 Острый панкреатит. Микроскопическая картина участка жирового некроза (*справа*) и очагов некроза паренхимы поджелудочной железы (*в центре*).

РИС. 19.4 Острый панкреатит. Поджелудочная железа рассечена продольно. На срезе определяются темные участки кровоизлияний в области головки железы, а также бледная зона жирового некроза в перипанкреатической жировой клетчатке (*вверху слева*).

Патогенез. Морфологические изменения при острых формах панкреатита всегда предполагают самопереваривание ткани поджелудочной железы под действием преждевременно активированных панкреатических ферментов. Эта гипотеза подтверждается наличием наследственных форм панкреатита (*см.* ранее). Далее основное внимание будет уделено различным формам часто встречающегося приобретенного острого панкреатита.

Как уже обсуждалось, панкреатические ферменты, включая трипсин, синтезируются в форме неактивных проферментов. Если трипсин активируется преждевременно, то он может активировать другие проферменты, такие как профосфолипаза и проэластаза, которые затем повреждают жировые клетки и разрушают эластические волокна кровеносных сосудов соответственно [8–10, 12]. Трипсин также преобразует прекалликреин в активную форму, таким образом запуская систему кининов, а путем активации фактора XII (фактора Хагемана) — систему коагуляции и систему комплемента (*см.* главы 2, 4). За счет этого происходит усиление воспаления и прогрессирование тромбоза мелких сосудов, что может приводить к гиперемии и разрыву сосудов с уже поврежденной стенкой. Таким образом, аномальная активация трипсиногена является важным пусковым механизмом в развитии острого панкреатита.

Механизмы, посредством которых происходит преждевременная активация панкреатических ферментов, до конца не ясны, однако есть данные о трех путях такой активации (рис. 19.5):

1. *Обструкция протока поджелудочной железы.* Желчные камни и сладж-синдром желчного пузыря в области ампулы фатерова сосочка могут приводить к повышению давления во внутрипанкреатических протоках, что сопровождается накоплением богатой ферментами жидкости в межуточной ткани железы. Поскольку липаза — один из немногих ферментов, секретирующихся в активной форме, это может приводить к появлению очагов жирового некроза. Затем поврежденные ткани, периацинарные миофибробласты и лейкоциты начинают высвобождать провоспалительные цитокины, включая IL-1β, IL-6, TNF, фактор активации тромбоцитов и субстанцию P, которые запускают очаговый воспалительный процесс и вызывают интерстициальный отек путем повышения проницаемости капилляров (*см.* рис. 19.5) [22–25]. Отек может нарушить локальный кровоток, что станет причиной сосудистой

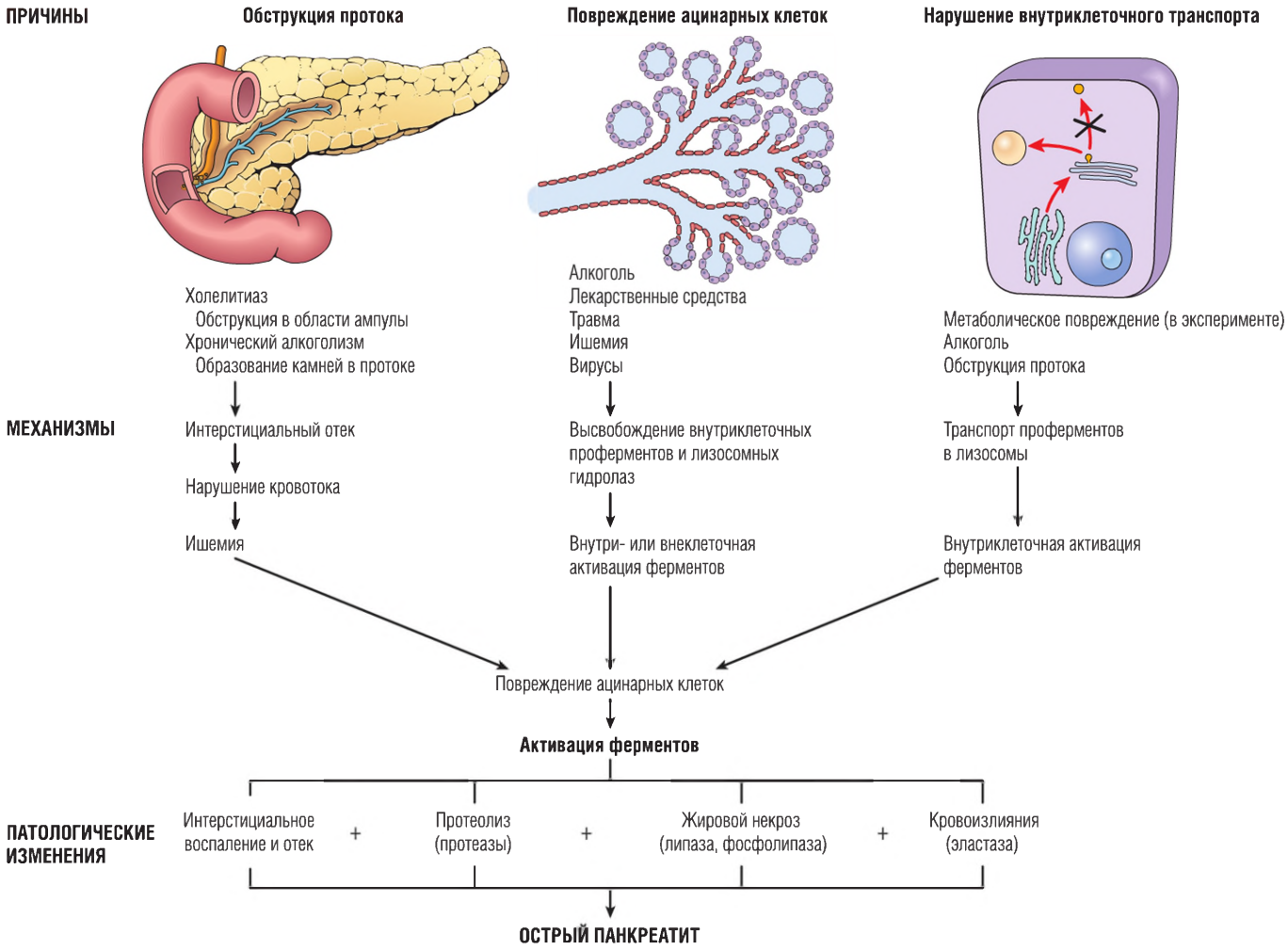


РИС. 19.5 Три предполагаемых пути патогенеза острого панкреатита.

недостаточности и ишемического повреждения ацинарных клеток [26].

2. *Первичное повреждение ацинарных клеток*. Этот механизм играет роль в патогенезе острого панкреатита, вызванного некоторыми вирусами (например, вирусом эпидемического паротита), лекарственными средствами и травмой поджелудочной железы, а также в патогенезе панкреатита, возникшего в результате ишемии или шока.
3. *Нарушение внутриклеточного транспорта проферментов в ацинарных клетках* [27]. В нормальных ацинарных клетках пищеварительные ферменты и лизосомные гидролазы транспортируются разными путями. В эксперименте на животных после повреждения ацинарных клеток панкреатические проферменты попадают во внутриклеточные компартменты, которые содержат лизосомные гидролазы. Там проферменты активируются, разрушают лизосомы и высвобождают активированные ферменты. Роль этого механизма в развитии острого панкреатита у человека пока не ясна [28].

Алкоголь может вызвать панкреатит посредством нескольких механизмов. Употребление алкоголя приводит к секреции богатого белком панкреатического сока, который способствует отложению плотных белковых пробок и обструкции мелких протоков поджелудочной железы. Кроме того, алкоголь временно повышает экзокринную функцию поджелудочной железы и сократимость сфинктера Одди (мышцы в области ампулы фатерова сосочка), а также оказывает прямое токсическое действие на ацинарные клетки [29].

Клинические признаки. Основным симптомом при остром панкреатите является характерная боль в животе: постоянная, интенсивная, часто иррадиирует в верхние отделы спины, а иногда может сопровождаться болью в левом плече [8–10, 12]. Выраженность болевого синдрома варьирует от легкого дискомфорта до сильной боли, приводящей к нетрудоспособности. Часто боль сопровождают потеря аппетита, тошнота и рвота. Заподозрить острый панкреатит в качестве основного заболевания можно по повышению уровня амилазы и липазы в плазме крови при исключении других причин боли в брюшной полости.

При остром панкреатите необходима неотложная медицинская помощь. У таких пациентов обычно внезапно развивается картина острого живота. Многие системные проявления тяжелого острого панкреатита

являются результатом выброса токсичных ферментов, цитокинов и других медиаторов в системную циркуляцию и молниеносной активации системного воспалительного ответа, проявляющегося в виде лейкоцитоза, гемолиза, ДВС, задержки жидкости, острого респираторного дистресс-синдрома и диффузного жирового некроза. Возможны периферический сосудистый коллапс и шок с развитием острого некроза почечных канальцев [8–10, 12].

Лабораторные данные включают резкое повышение уровня амилазы в сыворотке крови в течение первых 24 час с последующим повышением в течение 72–96 час уровня липазы. В 10% наблюдений развивается глюкозурия. Гипокальциемия может быть результатом осаждения кальциевых мыл (кальциевых солей высших жирных кислот) в некротизированной жировой ткани. Продолжительная гипокальциемия — неблагоприятный прогностический признак. Помогает поставить диагноз «острый панкреатит» прямая визуализация увеличенной воспаленной поджелудочной железы при рентгенографии.

Ключевым моментом лечения острого панкреатита являются «покой» поджелудочной железы за счет тотального ограничения перорального приема пищи и поддерживающая терапия в виде внутривенного введения жидкостей и обезболивания. Несмотря на то что большинство пациентов с острым панкреатитом полностью выздоравливают, ≈ 5% больных с тяжелым острым панкреатитом умирают от шока в течение первой недели заболевания. Наиболее грозные осложнения — острый респираторный дистресс-синдром и острая почечная недостаточность [8–10, 12]. Другим осложнением является формирование асептического абсцесса и псевдокисты поджелудочной железы (*см.* далее). У 40–60% пациентов с острым некротизирующим панкреатитом некротический детрит инфицируется обычно грамотрицательными микроорганизмами желудочно-кишечного тракта, дополнительно осложняя заболевание.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит — это воспалительное заболевание поджелудочной железы, сопровождающееся необратимым разрушением ее экзокринной части, фиброзом и разрушением эндокринной части поджелудочной железы на поздней стадии заболевания [11, 30]. Хронический панкреатит может проявляться повторяющимися приступами острого панкреатита, но основным отличием хронического панкреатита является необратимое нарушение функции поджелудочной железы. Частота хронического панкреатита варьирует от 0,04 до 5% [7]. Причины острого и хронического панкреатита практически идентичны, но самой частой причиной хронического панкреатита является длительное злоупотребление алкоголем. Заболевание чаще наблюдают у мужчин среднего возраста.

Реже хронический панкреатит вызывают:

- *длительная обструкция* протока поджелудочной железы, обусловленная псевдокистой, камнями, опухолями, травмой или разделенной поджелудочной железой. При этом часто отмечают расширение панкреатического протока;
- *тропический панкреатит*. Заболевание наблюдается у жителей Африки и Азии и практически не описано [31]. В некоторых случаях причиной являются наследственные нарушения;
- *наследственный панкреатит*, развитие которого связано с зародышевой мутацией гена *PRSS1* или *SPINK1*. Может быть как острым, так и хроническим [16, 17];
- *мутация гена CFTR*. Как было подробно описано в главе 10, развитие кистозного фиброза связано с наличием двухаллельной наследственной мутации гена *CFTR*. Мутации этого гена уменьшают секрецию бикарбонатов клетками протоков поджелудочной железы, что способствует образованию белковых пробок и развитию хронического панкреатита [19]. Мутации гена *CFTR* выявляют у 25–30% пациентов с идиопатическим панкреатитом, т.е. в 5 раз чаще, чем в общей популяции.

У 40% пациентов с хроническим панкреатитом не удается выявить предрасполагающие факторы, однако, как и при остром панкреатите, все большее число таких «идиопатических» случаев связано с наследственными мутациями панкреатит-ассоциированных генов [19].

Патогенез. Патогенез хронического панкреатита до конца не ясен. Практически у всех лиц с повторяющимися приступами острого панкреатита в дальнейшем развивается хронический панкреатит. Это позволяет предположить, что острый панкреатит запускает процесс перилобулярного фиброза и деформации протока, а также нарушает процесс секреции панкреатического сока. Со временем, после многократных приступов, это может привести к утрате паренхимы поджелудочной железы и фиброзу [32]. Предположительно в развитие хронического панкреатита вносят свой вклад следующие факторы [32, 33]:

1. *Обструкция протоков камнями и белковыми пробками*. Считают, что некоторые факторы, приводящие к развитию хронического панкреатита, способны повышать концентрацию белка в панкреатическом соке. В результате образуются белковые пробки в просвете протоков. Такие пробки особенно быстро формируются при алкогольном хроническом панкреатите [34]. Белковые пробки могут обызвествляться и формировать камни из осажденного карбоната кальция, которые также закрывают просвет протоков и способствуют прогрессированию хронического панкреатита.
2. *Токсины*. Токсины, включая алкоголь и его метаболиты, могут оказывать прямое повреждающее действие на ацинарные клетки.
3. *Окислительный стресс*. Вызванный алкоголем окислительный стресс может приводить к образованию в ацинарных клетках свободных радикалов, усиливающих окисление липидов мембран и активирующих факторы транскрипции, включая AP-1 и NF-κB, которые, в свою очередь, стимулируют экспрессию хемокинов, рекрути-

рующих мононуклеарные клетки [32, 33]. Окислительный стресс может индуцировать слияние лизосом и зимогенных гранул, некроз ацинарных клеток, воспаление и фиброз.

При хроническом панкреатите обнаружено большое количество хемокинов, включая IL-8 и моноцитарный хемоаттрактантный белок [35]. Кроме того, TGF-β и PDGF вызывают активацию и пролиферацию периацинарных миофибробластов (звездчатых клеток поджелудочной железы), что приводит к отложению коллагена и в конечном итоге к фиброзу (рис. 19.6) [36–38]. Хемокины, вырабатываемые при хроническом панкреатите, сходны с таковыми при остром панкреатите, однако профиброгенные хемокины вырабатываются преимущественно при хроническом панкреатите [39].

Морфология. *Хронический панкреатит* характеризуется фиброзом паренхимы, уменьшением количества и размеров ацинусов с относительно сохранными островками Лангерганса, а также различной степенью расширения панкреатических протоков (рис. 19.7А). Эти изменения обычно сопровождаются хронической воспалительной инфильтрацией вокруг долек и протоков. Междольковые и внутридольковые протоки часто расширены и содержат в своем просвете белковые пробки (*см.* рис. 19.7Б). Протоковый эпителий может быть атрофичным или гиперплазированным, иногда он подвергается плоскоклеточной метаплазии, в просвете протоков могут определяться конкременты. Характерным признаком хронического панкреатита является исчезновение ацинусов. Сохранные островки Лангерганса окружены фиброзной тканью, могут сливаться и увеличиваться, но в конечном итоге они тоже исчезают. Макроскопически железа плотная, местами с резко расширенными протоками и видимыми кальцификатами.

Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (*аутоиммунный панкреатит*) — особая форма хронического панкреатита, характеризующаяся наличием перипротоковой смешанно-клеточной воспалительной инфильтрации, венулитов и увеличением количества IgG4-продуцирующих плазматических клеток [40]. Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит очень важно отличать от клинически схожего рака поджелудочной железы. Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Клинические признаки. Хронический панкреатит имеет разнообразные клинические формы. Он может проявляться повторяющимися приступами боли умеренной интенсивности в области живота, повторяющимися приступами легкой боли или постоянной болью в области живота и спины. Заболевание может протекать бессимптомно до тех пор, пока не разовьются недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет, связанный с разрушением островков Лангер-

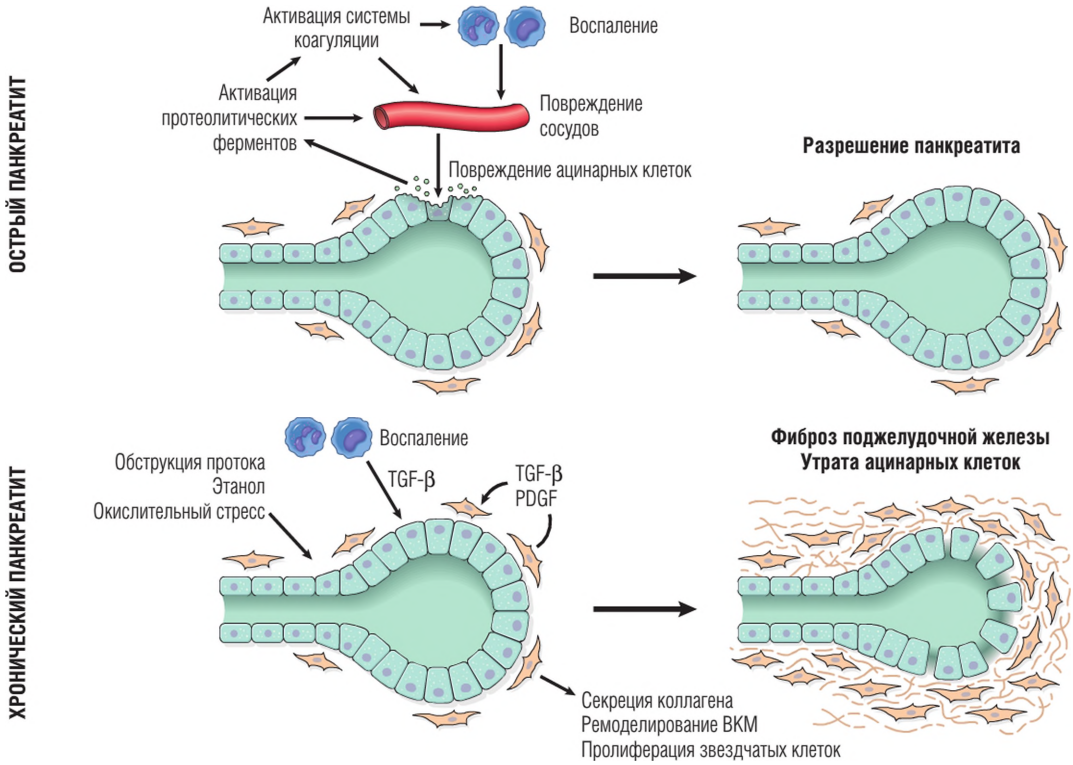


РИС. 19.6 Особенности взаимодействий медиаторов при остром и хроническом панкреатите. При остром панкреатите повреждение ацинарных клеток приводит к высвобождению протеолитических ферментов, запускающих каскад реакций, запускающих активацию системы коагуляции, острое и хроническое воспаление, повреждение сосудов и отек. У большинства пациентов после острого повреждения происходит восстановление ацинарных клеток. При хроническом панкреатите повторяющиеся эпизоды повреждения ацинарных клеток приводят к выработке фиброгенных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), что вызывает пролиферацию звездчатых клеток, выработку коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ). В итоге это приводит к необратимой утрате ацинарных клеток, фиброзу и недостаточности поджелудочной железы.

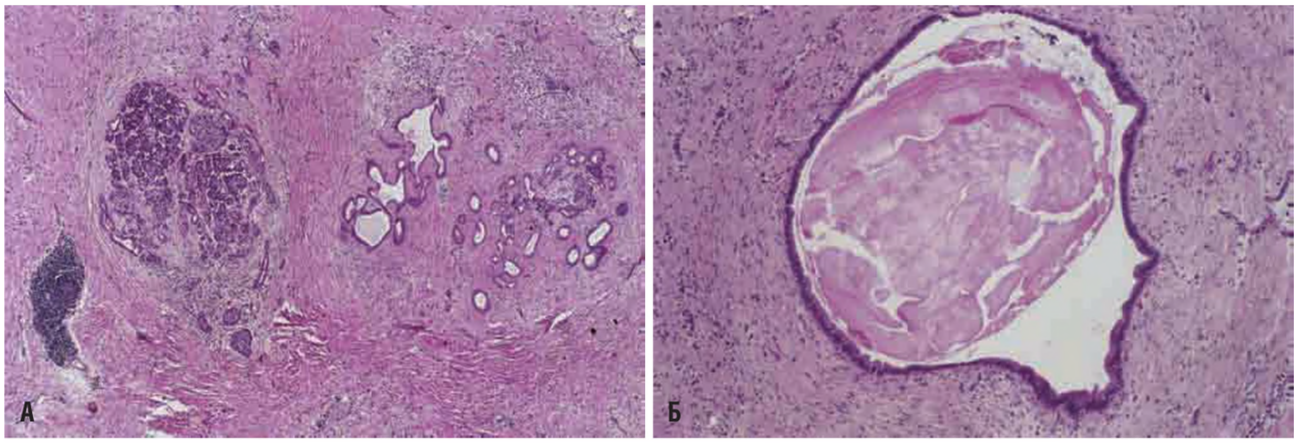


РИС. 19.7 Хронический алкогольный панкреатит. **(А)** При малом увеличении видны выраженный фиброз и атрофия с наличием остаточных островков (*слева*) и протоков (*справа*) с рассеянными клетками хронического воспаления и ацинарной тканью. **(Б)** При большом увеличении виден расширенный проток с густым эозинофильным содержимым.

ганса. В ряде случаев на заболевание поджелудочной железы могут указать повторяющиеся эпизоды желтухи и расстройства пищеварения. Приступы могут быть спровоцированы злоупотреблением алкоголем, перееданием (которые увеличивают нагрузку на поджелудочную железу), а также использованием опиатов или других лекарственных средств, повышающих тонус сфинктера Одди.

При диагностике хронического панкреатита клиницист должен быть особенно внимательным. Во время приступов боли в животе могут отмечаться умеренная лихорадка и незначительное или умеренное повышение уровня амилазы в сыворотке крови. Однако при длительном течении заболевания разрушение ацинарных клеток может препятствовать появлению этого диагностического признака. Обструкцию, обусловленную желчными камнями, можно выявить по наличию желтухи и повышенному уровню щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Очень помогают в диагностике обнаружение кальцификатов в ткани поджелудочной железы с помощью компьютерной томографии или ультразвукового исследования, а также снижение массы тела и гипопротеинемические отеки вследствие нарушения всасывания (мальабсорбции), вызванного недостаточностью поджелудочной железы.

Хронический панкреатит обычно неопасное для жизни состояние, однако прогноз для лиц с длительно текущим заболеванием неблагоприятный. Смертность в течение 20–25 лет достигает 50%. Могут развиться тяжелая недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и синдром хронической мальабсорбции, а также сахарный диабет. Основная проблема у некоторых пациентов — выраженный хронический болевой синдром. У 10% пациентов формируются псевдокисты поджелудочной железы (*см.* далее). У лиц с наследственным панкреатитом риск развития рака поджелудочной железы составляет 40%, но риск малигнизации при других формах хронического панкреатита неизвестен [41, 42].

Неопухолевые кисты

В поджелудочной железе могут развиваться кисты различных типов. Большинство из них являются псевдокистами (*см.* далее), но также наблюдаются кисты врожденной этиологии.

ВРОЖДЕННЫЕ КИСТЫ

Врожденными кистами считают кисты, образующиеся в результате нарушения развития протоков поджелудочной железы. Кисты в почках, печени и поджелудочной железе нередко являются признаком поликистозной болезни (*см.* главу 20). Врожденные кисты обычно однокамерные, тонкостенные, размер их варьирует от микроскопического до 5 см. Стенка таких кист блестящая, выстлана мономорфным кубическим эпителием или, при высоком давлении внутри кисты, уплощенным эпителием. Врожденные кисты окружены тонкой фиброзной капсулой и заполнены прозрачной серозной жидкостью. Они могут быть как спорадическими, так и компонентом аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Гиппеля–Линдау [4]. При синдроме Гиппеля–Линдау (*см.* главы 20, 28) выявляются сосудистые опухоли сетчатки, мозжечка или ствола мозга в сочетании с врожденными кистами и опухолями поджелудочной железы, печени и почек.

ПСЕВДОКИСТЫ

Псевдокиста — это очаговое скопление некротического и геморрагического материала, богатого панкреатическими ферментами [43]. Такие кисты лишены эпителиальной выстилки (поэтому их и называют псевдокистами) и составляют до 75% всех кист поджелудочной железы [43]. Псевдокисты обычно образуются после приступов острого панкреатита и часто сопровождают хронический алкогольный панкреатит. Травматическое повреждение поджелудочной железы также может привести к развитию псевдокист.

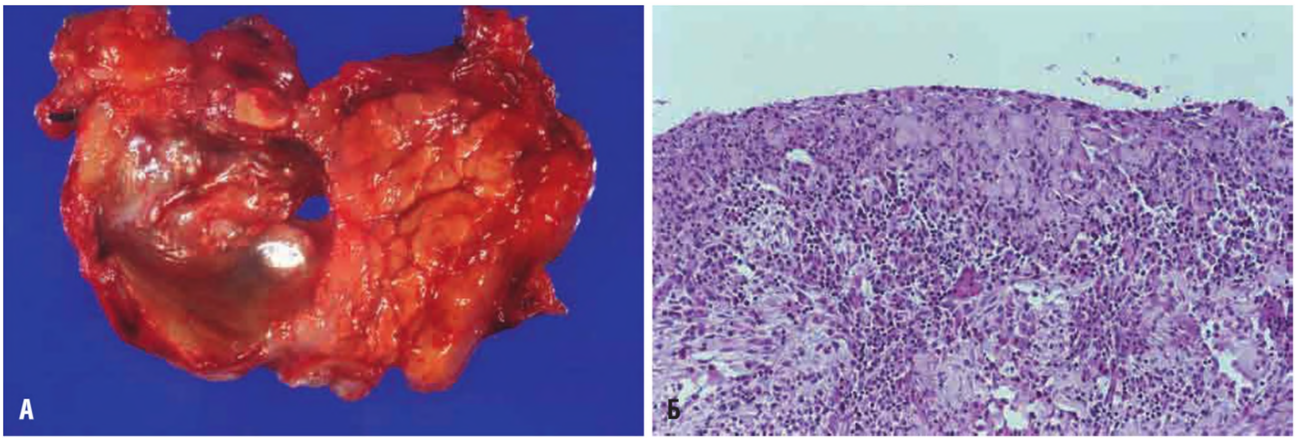


РИС. 19.8 Псевдокиста поджелудочной железы. **(А)** На разрезе видна нечетко отграниченная киста с некротизированной коричнево-черной стенкой. **(Б)** При гистологическом исследовании видно, что стенка выстлана фибрином и грануляционной тканью, эпителиальная выстилка отсутствует.

Морфология. Псевдокисты — это одиночные образования, расположенные в ткани поджелудочной железы или, чаще, в малом сальнике, а также забрюшинно между желудком и поперечно-ободочной кишкой либо между желудком и печенью. Иногда такие кисты располагаются под диафрагмой (рис. 19.8А) [43]. Их размер варьирует от 2 до 30 см. Псевдокисты образуются путем отграничения фиброзной тканью участков перипанкреатических кровоизлияний и жирового некроза. Псевдокисты имеют центрально расположенный некротический детрит и свертки крови, богатые панкреатическими ферментами, окруженными фиброзной стенкой с грануляционной тканью без эпителиальной выстилки (*см.* рис. 19.8Б) [43].

Многие псевдокисты могут спонтанно рассасываться, некоторые вторично инфицируются, а крупные способны сдавливать или даже пенетрировать прилегающие структуры.

Опухоли

В экзокринной части поджелудочной железы могут формироваться различные новообразования: кистозные и солидные, как доброкачественные, так и злокачественные.

КИСТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Только 5–15% всех кист поджелудочной железы являются опухолевыми, при этом кистозные опухоли составляют менее 5% всех опухолей поджелудочной железы. Некоторые из них (например, серозная цистаденома) являются доброкачественными, другие (например, муцинозные кистозные опухоли) могут быть как доброкачественными, так и злокачественными.

Серозная цистаденома (практически всегда доброкачественная кистозная опухоль) характеризуется богатыми гликогенами кубическими клетками, которые выстилают мелкие (1–3 мм) кисты, содержащие прозрачную водянистую светло-желтую жидкость (рис. 19.9) [1]. Серозная цистаденома составляет ≈ 25% всех кистозных опухолей поджелудочной железы. Эти опухоли в 2 раза чаще наблюдаются у женщин и обычно проявляются в возрасте 60–70 лет неспецифическими симптомами, например болью в животе, или в виде пальпируемого объемного образования в брюшной полости. У большинства пациентов хирургическое уда-

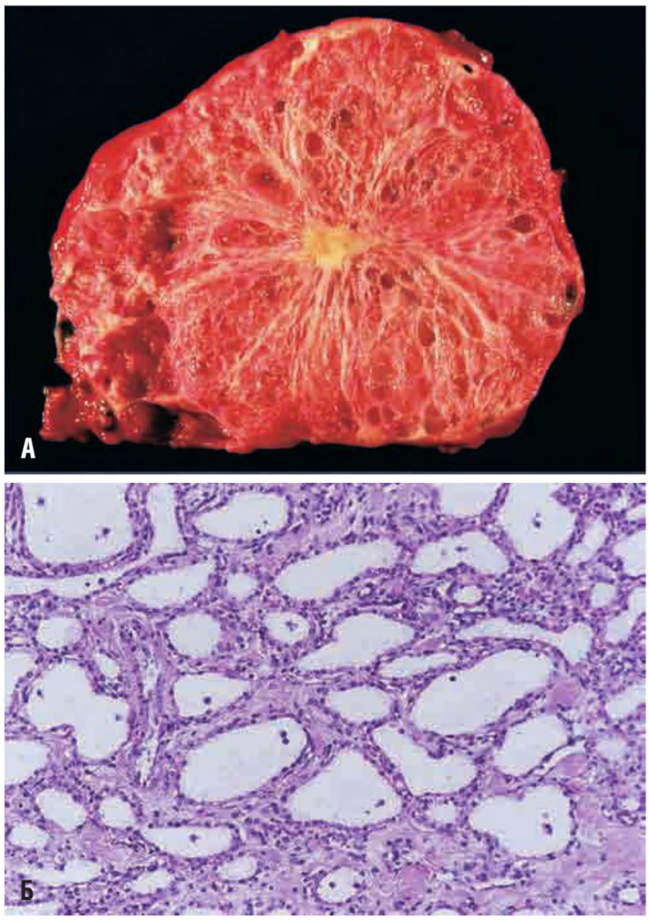


РИС. 19.9 Серозная цистаденома. **(А)** Поперечный срез. В периферических отделах новообразования определяется небольшой ободок ткани поджелудочной железы. Кисты относительно небольшие и содержат прозрачную светло-желтую жидкость. **(Б)** Кисты выстланы однослойным кубическим эпителием без признаков атипии.

ление серозной цистаденомы приводит к полному выздоровлению [44].

Почти 95% *муцинозных кистозных опухолей* развиваются у женщин. В отличие от серозных цистаденом муцинозные кистозные опухоли могут быть доброкачественными (*муцинозная цистаденома*) или проявляться инвазивной карциномой [1, 45, 46]. Обычно опухоль локализуется в области тела или хвоста поджелудочной железы и представляет собой безболезненное, медленно растущее новообразование. Кисты в этом случае крупнее, чем при серозной цистаденоме, заполнены густой вязкой слизью и выстланы цилиндрическим муцинпродуцирующим эпителием с подлежащей плотной стромой, напоминающей строму яичника (рис. 19.10) [1]. В ≈ 30% удаленных муцинозных кистозных опухолей выявляют признаки инвазивной аденокарциномы. Оптимальным методом, который позволяет отличить доброкачественное образование от злокачественного, является патоморфологическое исследование операционного материала после полного хирургического удаления опухоли, обычно путем дистальной панкреатэктомии [45].

Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль представляет собой муцинпродуцирующее новообразование внутри протоков поджелудочной железы [1, 47, 48]. В отличие от муцинозной кистозной опухоли эта опухоль обычно развивается у мужчин и поражает головку поджелудочной железы гораздо чаще, чем хвост. 10–20% опухолей являются мультифокальными. Отличить внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль от муцинозной кистозной опухоли помогают два признака: внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль лишена плотной «яичниковой» стромы, присущей муцинозной кистозной опухоли, и поражает главный панкреатический проток (рис. 19.11), тогда как муцинозная кистозная опухоль не связана с протоковой системой поджелудочной железы. Как и муцинозная кистозная опухоль, доброкачественная внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль отличается от злокачественных аналогов отсутствием инвазивного компонента.

Редкая *солидно-псевдопапиллярная опухоль* наблюдается преимущественно у молодых женщин [1, 49].

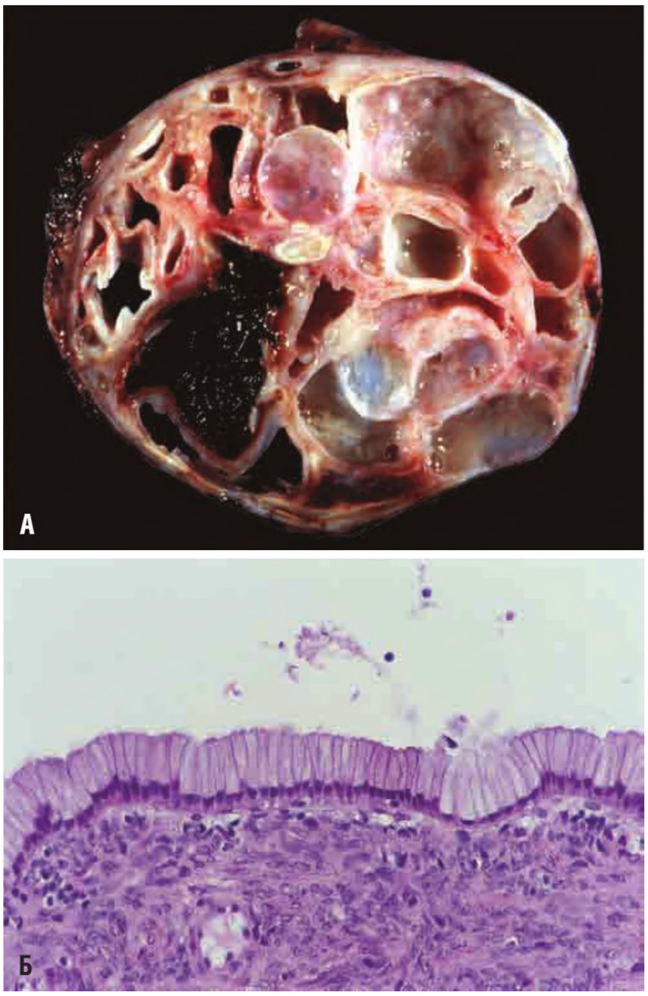


РИС. 19.10 Муцинозная цистаденома поджелудочной железы. **(А)** На разрезе видно множество муцинозных кист в области хвоста поджелудочной железы. Кисты больших размеров и заполнены вязкой слизью. **(Б)** Киста выстлана слизеобразующим цилиндрическим эпителием; плотная строма напоминает строму яичника.

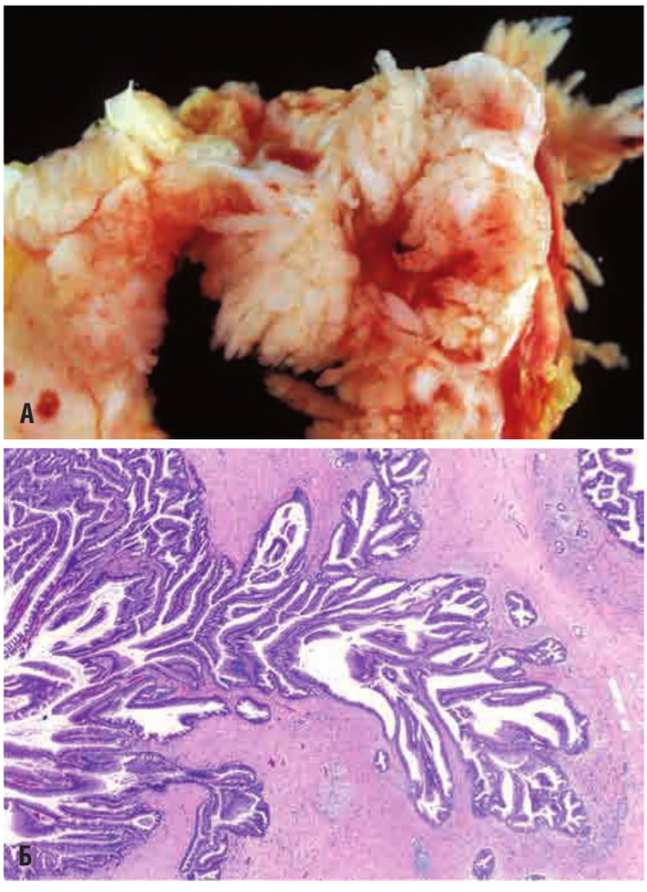


РИС. 19.11 Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль. **(А)** На разрезе в области головки поджелудочной железы определяется крупное сосочкового вида новообразование, расширяющее главный панкреатический проток. **(Б)** При гистологическом исследовании видно, что опухоль поражает главный панкреатический проток (*слева*) и распространяется в мелкие протоки и проточки (*справа*).

Она представляет собой крупное образование с четкими границами, содержащее солидный и кистозный компоненты. Кистозные участки заполнены геморрагическим детритом. При гистологическом исследовании видно, что опухолевые клетки растут в виде солидных пластов или псевдососочковых структур. Эта опухоль из-за большого размера часто вызывает дискомфорт в животе. В солидно-псевдопапиллярной опухоли практически всегда присутствует нарушение сигнального пути APC/β-катенин (*см.* главу 7), часто вызванное активирующей мутацией гена β-катенина [49]. На сегодняшний день основным методом лечения является резекция. Несмотря на то что некоторые солидно-псевдопапиллярные опухоли являются локально агрессивными, большинство пациентов полностью выздоравливают после удаления образования.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инфильтрирующая протоковая аденокарцинома, более известная как *рак поджелудочной железы*, занимает 4-е место среди причин смерти от злокачественных новообразований в США, уступая лишь раку легкого, толстой кишки и молочной железы [50]. Для рака поджелудочной железы характерен один из самых высоких показателей смертности. В 2008 г. в США было выявлено 37 тыс. новых случаев рака поджелудочной железы. Уровень 5-летней выживаемости при раке поджелудочной железы крайне низок и составляет менее 5%.

Предраковые поражения поджелудочной железы

В толстой кишке существует механизм трансформации обычного эпителия в аденому, а затем в инвазивную карциному (*см.* главы 7, 17). В поджелудочной железе также происходит трансформация протокового эпителия в неинвазивные внутриэпителиальные поражения мелких протоков и проточков, а затем в инвазивную карциному [51]. Неинвазивные внутриэпителиальные поражения обозначают термином «панкреатическая интраэпителиальная неоплазия» (PanIN). Факт трансформации PanIN в инвазивную карциному подтверждают следующие данные:

- распределение в поджелудочной железе участков PanIN аналогично распределению инвазивного рака;
- PanIN часто обнаруживают вблизи участков инфильтрирующей карциномы;
- развитие инвазивного рака поджелудочной железы у пациентов с ранее диагностированной PanIN.

Генетические и эпигенетические нарушения, выявляемые при PanIN, аналогичны тем, которые наблюдают при инвазивном раке. Эпителиальные клетки PanIN характеризуются значительным укорочением теломер, что способствует накоплению хромосомных нарушений и развитию инвазивной карциномы [52]. На основании описанных нарушений была предложена модель опухолевого развития PanIN (рис. 19.12) [51].

Молекулярные основы канцерогенеза

Рак поджелудочной железы характеризуется наличием многочисленных генных дефектов, не присущих другим злокачественным опухолям этого органа [53]. Молекулярные дефекты, характерные для канцерогенеза поджелудочной железы, перечислены в табл. 19.2.

Ген *KRAS*. При раке поджелудочной железы этот онкоген мутирует чаще остальных. Активирующие точечные мутации *KRAS* отмечают в 80–90% наблюдений. Такие мутации нарушают внутреннюю гуанозин-трифосфатазную активность белка Kras, и он становится постоянно активным. В свою очередь, Ras активирует несколько внутриклеточных сигнальных путей, что способствует активации факторов транскрипции Fos и Jun.

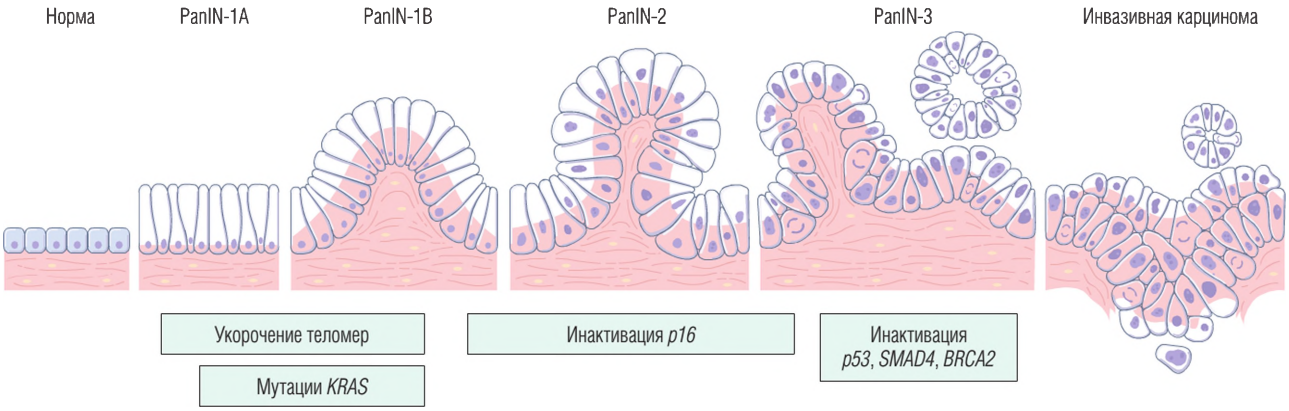


РИС. 19.12 Модель развития рака поджелудочной железы. Предполагается, что на ранней стадии панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) происходит укорочение теломер и мутации онкогена *KRAS*, на промежуточной стадии инактивируется ген-супрессор опухолей *p16*, а на поздней стадии происходит инактивация генов-супрессоров опухолей *p53*, *SMAD4* (*DPC4*) и *BRCA2*. Важно отметить, что наиболее значимо накопление множественных мутаций, а не появление их в определенном порядке [Wilentz RE et al.: Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 60:2002, 2000].

ТАБЛИЦА 19.2 Молекулярные дефекты при инвазивной аденокарциноме поджелудочной железы

Ген	Участок хромосомы	Частота карцином с данным генетическим дефектом (%)
KRAS	12p	90
p16 (CDKN2A)	9p	95
p53	17p	50–70
SMAD4	18q	55
AKT2	19q	10–20
MYB	6q	10
NCOA3/AIB1	20q	10
BRCA2	13q	7–10
GATA-6	18q	10
LKB1/STK11	19p	5
MAP2K4/MKK4	17p	5
TGF-β-R1	9q	2
TGF-β-R2	3p	2
RB1	13q	5

Ген *p16* (*CDKN2A*). При раке поджелудочной железы этот ген-супрессор опухолей инактивируется наиболее часто (в 95% наблюдений) [54]. Белок p16 играет критическую роль: его инактивация приводит к утрате контроля над клеточным циклом.

Ген *SMAD4*. При раке поджелудочной железы этот ген-супрессор опухолей был инактивирован в 55% наблюдений [55]. *SMAD4* кодирует синтез белка, играющего важную роль в передаче сигнала от лигандов семейства TGF-β к рецепторам на клеточной мембране. При других злокачественных опухолях инактивация этого гена происходит очень редко.

Ген *p53*. При раке поджелудочной железы инактивация этого гена-супрессора опухолей определяется в 50–70% наблюдений [56]. Как указывалось ранее (*см.* главу 7), белок p53 — это ядерный ДНК-связывающий белок, который влияет на старение клетки и контролирует клеточный цикл, запускающий процесс клеточной гибели (апоптоз).

Другие гены. В последнее время накапливается все больше данных о других, но не менее важных генах, повреждение которых возможно при раке поджелудочной железы (*см.* табл. 19.2). Например, амплификация гена *AKT2* определяется в 10–20% наблюдений рака поджелудочной железы, а амплификация генов *MYB*, *GATA-6* и *NCOA3/AIB1* — в 10% наблюдений [58]. Инактивация таких генов-супрессоров опухолей, как *BRCA2*, *LKB1/STK11*, *MAP2K4/MKK4*, *TGF-β-R1*, *TGF-β-R2* и *RB1*, отмечается менее чем в 10% наблюдений рака поджелудочной железы.

Нарушение метилирования. При раке поджелудочной железы также нарушается процесс метилирования. Гиперметилирование промоторных участков некоторых генов-супрессоров опухолей приводит к сайленсингу этих генов.

Экспрессия генов. При расширенном анализе экспрессии генов были выявлены гены, гиперэкспрессия которых характерна для злокачественных опухолей поджелудочной железы [54, 59]. Данные гены являются потенциальными мишенями для новой таргетной терапии, а также могут стать основой для создания скрининговых тест-систем. Например, при злокачественных опухолях поджелудочной железы гиперактивирован сигнальный путь Hedgehog, ингибирование этого пути препаратом циклопамином останавливает рост опухоли в эксперименте [60].

Эпидемиология, этиология и патогенез. Рак поджелудочной железы встречается преимущественно у пожилых людей: 80% наблюдений приходятся на возрастную группу 60–80 лет [61]. Это заболевание распространено в США среди лиц с темным цветом кожи, евреи ашкенази также заболевают чаще по сравнению с общей популяцией.

Основным внешним фактором, повышающим риск развития рака поджелудочной железы в 2 раза, является курение [59]. Хотя для отдельного индивида такое повышение риска невелико, роль курения в общей заболеваемости раком поджелудочной железы значительна в связи с широким распространением этой вредной привычки.

Еще один, не менее значимый фактор риска — употребление богатой жирами пищи. Риск развития рака поджелудочной железы также повышают хронический панкреатит [42] и сахарный диабет, но конкретные причины этого (за исключением случаев наследственного панкреатита) неизвестны.

Отягощающими факторами могут быть курение и употребление алкоголя пациентами с хроническим панкреатитом [42]. Однако в конкретном случае трудно установить, является ли хронический панкреатит причиной рака поджелудочной железы или лишь клиническим проявлением новообразования, поскольку опухоли маленьких размеров могут вызвать обструкцию протоков железы с последующим развитием хронического панкреатита. Также неясна взаимосвязь сахарного диабета и рака поджелудочной железы, т.к. сахарный диабет может быть осложнением злокачественной опухоли, т.е. впервые выявленный сахарный диабет у пожилых пациентов может стать первым симптомом рака поджелудочной железы [62].

Есть данные о семейных случаях рака поджелудочной железы. Кроме того, выявляют все большее количество наследственных генетических дефектов, повышающих риск развития рака поджелудочной железы (табл. 19.3) [63]. Почти у 10% евреев ашкенази, страдающих раком поджелудочной железы, выявлены мутации гена *BRCA2*, хотя могут отсутствовать семейные случаи рака молочной железы и яичников. Мутации гена *p16* (*CDKN2A*) при раке поджелудочной железы почти всегда наблюдают у лиц с семейной предрасположенностью к меланоме.

ТАБЛИЦА 19.3 Наследственная предрасположенность к раку поджелудочной железы

Заболевание	Ген (хромосомная локализация)	Увеличение риска (разы)	Риск развития рака к 70-летнему возрасту (%)
Наследственный рак молочной железы и яичников	*BRCA2* (13q12–q13)	4–10	5
Синдром семейной атипичной множественной меланомы	*p16* (*CDKN2A*) (9p21)	20–35	10–17
Выраженный семейный анамнез (3 и более родственников имели рак поджелудочной железы)	Неизвестно	14–32	8–16
Наследственный панкреатит	*PRSS1* (7q35) и *SPINK1*	50–80	25–40
Синдром Пейтца–Егерса	*LKB1* (19p13)	130	30–60

В одной семье с высокой заболеваемостью раком поджелудочной железы была выявлена мутация гена *PALLD*, кодирующего синтез белка внеклеточного матрикса палладина. В других семьях мутации этого гена не были обнаружены, однако гиперэкспрессия палладина определялась в строме, окружающей опухолевую ткань.

Морфология. Около 60% злокачественных опухолей локализуются в области головки, 15% — в области тела и 5% — в области хвоста поджелудочной железы. В 20% наблюдений отмечают диффузное поражение всей железы. Макроскопически опухолевая ткань плотная на ощупь, звездообразной формы и серовато-белого цвета на разрезе (рис. 19.13А).

В большинстве случаев рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному, которая построена из эпителиальных клеток с формированием железистых структур и секрецией муцина. Протоковая аденокарцинома характеризуется двумя типичными признаками: высокой инвазивностью (даже на ранней стадии аденокарцинома широко прорастает в околопанкреатические ткани) и выраженной *десмопластической реакцией* (скоплением фибробластов, лимфоцитов и внеклеточного вещества на границе опухоли и здоровой ткани).

В большинстве наблюдений карциномы головки поджелудочной железы отмечается обструкция дистальной части общего желчного протока. Вследствие этого у ≈ 50% пациентов выявляют выраженное расширение желчных протоков, а практически у всех возникает желтуха. Напротив, при карциноме тела и хвоста поджелудочной железы отсутствует поражение желчных протоков, поэтому заболевание до определенного момента бессимптомно. Такие опухоли могут достигать достаточно больших размеров, и к моменту обнаружения большинство из них широко диссеминированы. Рак поджелудочной железы часто распространяется по ходу нервов и прорастает в забрюшинное пространство. Опухоль также может инвазировать селезенку, надпочечники, позвоночник, поперечную ободочную кишку и желудок. Часто отмечаются метастазы в околопанкреатические лимфатические узлы, а также в лимфатические узлы желудка, ворот печени, брыжейки кишки, сальника. Отдаленные метастазы выявляют преимущественно в печени, легких и костях.

Микроскопически карцинома головки, тела и хвоста поджелудочной железы имеет одинаковое строение. Опухоль представляет собой умеренно дифференцированную или низкодифференцированную аденокарциному, формирующую атипическую железистую структуру или представленную группами клеток с агрессивным инфильтрирующим типом роста (*см.* рис. 19.13Б). Вокруг структур инвазивного рака определяются выраженный фиброз стромы и признаки периневральной инвазии как в ткани железы, так и за ее пределами. Часто отмечается инвазия в лимфатические

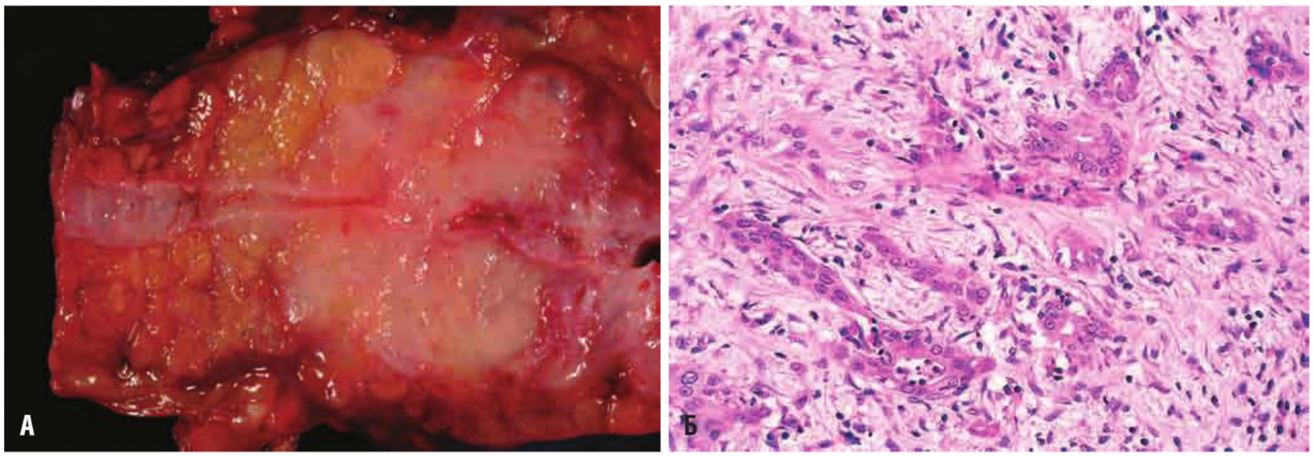


РИС. 19.13 Рак поджелудочной железы. **(А)** На разрезе в области хвоста поджелудочной железы видны нормальная ткань железы и нормальный панкреатический проток (*слева*), а также новообразование без четких границ (*в центре*), сдавливающее панкреатический проток и приводящее к его расширению дистальнее образования (*справа*). **(Б)** Атипические железы, окруженные плотной фиброзной стромой, и немногочисленные клетки воспаления.

или большие кровеносные сосуды. Опухолевые железистые структуры плохо сформированы и обычно выстланы полиморфными кубическими или цилиндрическими эпителиоцитами. Высокодифференцированные карциномы встречаются очень редко.

Относительно редкие типы рака поджелудочной железы — железисто-плоскоклеточная карцинома, коллоидная карцинома, гепатоидная карцинома, медуллярная карцинома, перстневидноклеточная карцинома, недифференцированная карцинома и недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками [1]. При железисто-плоскоклеточной карциноме наряду с участками железистой дифференцировки есть очаги плоскоклеточной дифференцировки, а недифференцированная карцинома может содержать остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки.

Клинические признаки. Карцинома поджелудочной железы протекает бессимптомно до тех пор, пока не прорастет в соседние органы и ткани. Первым симптомом обычно является боль, при этом опухоль часто оказывается уже неоперабельной. *Механическая желтуха* развивается при локализации карциномы в головке поджелудочной железы, однако этот симптом редко помогает своевременной диагностике злокачественной опухоли. Снижение массы тела, потеря аппетита, общее недомогание и слабость свидетельствуют, как правило, о запущенном заболевании. У ≈ 10% пациентов отмечается *мигрирующий тромбофлебит* (*синдром Труссо*). Развитие тромбофлебита связано с высвобождением факторов агрегации тромбоцитов и прокоагулянтов из опухолевой ткани и продуктов ее распада (*см.* главу 4). Арманд Труссо (1801–1867), французский врач, страдавший то появляющимся, то исчезающим тромбозом, считал, что это связано с развитием у него рака (во время аутопсии действительно был обнаружен рак поджелудочной железы).

Для рака поджелудочной железы характерно быстрое и агрессивное течение. На момент постановки диагноза менее 20% злокачественных опухолей поджелудочной железы являются операбельными. В течение длительного времени идет поиск маркеров для раннего выявления рака поджелудочной железы. У пациентов достаточно часто отмечают повышение уровня многих ферментов и антигенов в сыворотке крови (в частности, карциноэмбрионального антигена и CA19.9). Эти маркеры можно применять для оценки эффективности лечения, но они неспецифичны и малочувствительны, что не позволяет использовать их для скрининга. Некоторые методы лучевой диагностики, например эндоскопическое УЗИ и компьютерная томография, доказали свою ценность в подтверждении диагноза, но они также не подходят для скрининга.

АЦИНАРНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Ацинарно-клеточная карцинома характеризуется наличием опухолевых клеток с ацинарной дифференцировкой, включая формирование зимогенных гранул и продукцию экзокринных ферментов, в частности трипсина и липазы [64]. У 15% пациентов с ацинарно-клеточной карциномой развивается синдром метастатического жирового некроза, обусловленный попаданием липазы в системный кровоток.

ПАНКРЕАТОБЛАСТОМА

Панкреатобластома — редкая опухоль, обычно развивающаяся у детей в возрасте от 1 до 15 лет [65]. Опухоль имеет характерное микроскопическое строение и представлена участками плоскоклеточной дифференцировки, расположенными среди ацинарных клеток. Панкреатобластома — это злокачественная опухоль, однако прогноз при ней значительно лучше, чем при протоковой аденокарциноме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hruban RH et al.: Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology. Fourth Series, Fascicle 6 ed. Washington, DC, American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, 2007.
2. Oertel JE: The pancreas. Nonneoplastic alterations. Am J Surg Pathol 13:50, 1989.
3. Zaret KS, Grompe M: Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. Science 322:1490, 2008.
4. Cano DA et al.: Pancreatic development and disease. Gastroenterology 132:745, 2007.
5. Spicak J et al.: Pancreas divisum does not modify the natural course of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 42:135, 2007.
6. Jimenez JC et al.: Annular pancreas in children: a recent decade's experience. J Pediatr Surg 39:1654, 2004.
7. Mitchell RM et al.: Pancreatitis. Lancet 361:1447, 2003.
8. Frossard JL et al.: Acure pancreatitis. Lancet 371:143, 2008.
9. Cappell MS: Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis and therapies. Med Clin North Am 92:889, 2008.
10. Carroll JK et al.: Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am Fam Physician 75:1513, 2007.
11. Witt H et al.: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 132:1557, 2007.
12. Granger J, Remick D: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. Shock 24 (Suppl 1):45, 2005.
13. Sand J et al.: Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. Pancreatology 7:147, 2007.
14. Pazzi P et al.: Biliary sludge: the sluggish gallbladder. Dig Liver Dis 35: S39, 2003.
15. Scarpelli DG: Toxicology of the pancreas. Toxicol Appl Pharmacol 101:543, 1989.
16. Whitcomb DC et al.: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 14:141, 1996.
17. Grendell JH: Genetic factors in pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 5:105, 2003.
18. Witt H et al.: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 25:213, 2000.
19. Noone PG et al.: Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. Gastroenterology 121:1310, 2001.
20. Phat VN et al.: Early histological changes in acute necrotizing hemorrhagic pancreatitis. Pathol Res Pract 178:273, 1984.
21. Pandol SJ, Raraty M: Pathobiology of alcoholic pancreatitis. Pancreatology 7:105, 2007.
22. Norman J: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg 175:76, 1998.
23. Saluja AK, Steer MLP: Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. Digestion 60 (Suppl 1):27, 1999.
24. Rau B et al.: Differential effects of caspase-1/interleukin-1beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe acute experimental pancreatitis. Lab Invest 81:1001, 2001.

25. Shimada M et al.: IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators. J Immunol 168:861, 2002.
26. Blackstone MO: Hypothesis: vascular compromise is the central pathogenic mechanism for acute hemorrhagic pancreatitis. Perspect Biol Med 39:56, 1995.
27. Steer ML: Pathogenesis of acute pancreatitis. Digestion 58 (Suppl 1):46, 1997.
28. Whitcomb DC: Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. Gastroenterology 116:770, 1999.
29. Pitchumoni CS, Bordalo O: Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol 91:637, 1996.
30. Vonlaufen A et al.: Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. J Gastroenterol Hepatol 23:1339, 2008.
31. Witt H, Bhatia E: Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. Rev Endocr Metab Disord 9:213, 2008.
32. Klopel G: Chronic pancreatitis, pseudotumors and tumor-like lesions. Mod Pathol 20:S113, 2007.
33. Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. Surg Clin North Am 81:379, 2001.
34. Tattersal SJN et al.: A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. Int Med J 38:592, 2008.
35. Saurer L et al.: Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. Gastroenterology 118:356, 2000.
36. Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. Gut 45:317, 1999.
37. Luttenberger T et al.: Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. Lab Invest 80:47, 2000.
38. Van Laethem JL et al.: Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. Gastroenterology 108:1873, 1995.
39. Detlefsen S et al.: Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. Mod Pathol 19:1019, 2006.
40. Hamano H et al.: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344:732, 2001.
41. Treiber M et al.: Genetics of pancreatitis: a guide for clinicians. Curr Gastroenterol Rep 10:122, 2008.
42. Rebours V et al.: Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. Am J Gastroenterol 103:111, 2008.
43. Klöppel G: Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas. Semin Diagn Pathol 17:7, 2000.
44. Galanis C et al.: Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. J Gastrointest Surg 11:820, 2007.
45. Wilentz RE et al.: Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Am J Surg Pathol 23:1320, 1999.
46. Zamboni G et al.: Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol 23:410, 1999.
47. Hruban RH et al.: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 28:977, 2004.
48. Chari ST et al.: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gastroenterology 123:1500, 2002.
49. Abraham SC et al.: Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. Am J Pathol 160:1361, 2002.
50. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures. Cancer 1–68. 2008. New York, American Cancer Society.
51. Hruban RH et al.: Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 25:579, 2001.
52. van Heek NT et al.: Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. Am J Pathol 161:1541, 2002.
53. Bardeesy N, DePinho RA: Pancreatic cancer biology and genetics. Nat Rev Cancer 2:897, 2002.
54. Jones S et al.: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global analyses. Science 321:1801, 2008.
55. Caldas C et al.: Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. Nat Genet 8:27, 1994.
56. Hahn SA et al.: DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. Science 271:350, 1996.
57. Redston MS et al.: p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. Cancer Res 54:3025, 1994.
58. Fu B et al.: Frequent genomic copy number gain and overexpression of GATA-6 in parcreatic caroinoma. Cancer Biol Ther 7, 2008 [epub ahead of print].
59. Iacobuzio-Donahue CA et al.: Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. Cancer Res 63:8614, 2003.
60. Berman DM et al.: Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. Nature 425:846, 2003.
61. Gold EB: Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Clin North Am 75:819, 1995.
62. Chari ST et al.: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 129:504, 2005.
63. Foulkes WD: Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med 359:2143, 2008.
64. Klimstra DS et al.: Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol 16:815, 1992.
65. Klimstra DS et al.: Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. Am J Surg Pathol 19:1371, 1995.

20

Почки

Клинические проявления болезней почек 1030
Гломерулярные болезни 1031
- Клинические проявления 1032
- Гистологические нарушения 1033
- Патогенез гломерулярных повреждений 1035
- Механизмы прогрессирования гломерулярных повреждений 1041
- Нефритический синдром 1042
- Быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045
- Нефротический синдром 1047
- Изолированные нарушения мочевыводящей системы 1056
- Хронический гломерулонефрит 1058
- Гломерулярные болезни, ассоциированные с системными заболеваниями 1059

Тубулоинтерстициальные болезни 1061
- Острое повреждение почек 1062
- Тубулоинтерстициальный нефрит 1065

Сосудистые болезни почек 1076
- Доброкачественный нефросклероз 1076
- Злокачественный нефросклероз 1077
- Стеноз почечной артерии 1078
- Тромботическая микроангиопатия 1079
- Другие сосудистые нарушения 1081

Врожденные аномалии 1082
Кистозная болезнь почек 1083
- Мультикистозная дисплазия почек 1083
- Поликистозная болезнь почек (взрослый тип) 1085
- Поликистозная болезнь почек (детский тип) 1087
- Медуллярная болезнь почек 1087
- Приобретенная кистозная болезнь почек, ассоциированная с диализом 1088
- Простая киста почек 1089

Обструкция мочевыводящих путей 1089
Уролитиаз 1090
Опухоли почек 1092
- Доброкачественные опухоли 1092
- Злокачественные опухоли 1092

Что есть человек, если не «своеобразная машина, сконструированная для хитроумного превращения красного вина Шираза в мочу»? Так говорил рассказчик в книге Исака Динесена[1] «Семь готических историй» [1]. Фактически почки человека ежедневно фильтруют более 1700 л крови, вырабатывая ≈ 1 л концентрированной жидкости специфического состава, называемой *мочой*. Почки экскретируют множество продуктов метаболизма, точно регулируют содержание воды и солей в организме, поддерживают баланс плазмы и работают в качестве эндокринных органов, секретируя эритропоэтин, ренин и простагландины. Физиологические механизмы, осуществляющие перечисленные функции, обусловливают особенности строения органа.

Болезни почек занимают значительную часть в структуре заболеваемости и, к счастью, меньшую — в структуре смертности. Так, в США ежегодно от болезней почек умирают ≈ 45 тыс. человек, от заболеваний сердечно-сосудистой системы — ≈ 650 тыс., от опухолей — 560 тыс., от нарушения мозгового кровообращения — 145 тыс. человек [2]. Однако показатели, касающиеся болезней почек, нельзя оставлять без внимания. Каждый год у миллионов людей обнаруживают нефатальные болезни почек, наиболее распространенными из которых являются инфекции мочевыводящих путей, камни в почках и обструктивные заболевания. В США 20% женщин хотя бы 1 раз в жизни имели инфекцию мочевыводящих путей или почек, а 5% — страдают уролитиазом (*см.* далее).

Современные методы лечения, особенно диализ и трансплантация почек, позволяют продлить жизнь пациентам, еще недавно умиравшим от почечной недостаточности. Стоит отметить, что пациенты даже с начальными признаками болезней почек подвержены высокому риску развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для упрощения изучения болезни почек можно разделить на 4 группы в зависимости от повреждения морфологических компонентов почек: клубочков, канальцев, интерстиция и кровеносных сосудов. Такое традиционное разделение весьма удобно, т.к. на ранних стадиях симптомы разных болезней, как правило, различаются. Кроме того, некоторые структуры особенно чувствительны к определенным типам повреждений. Например, большинство гломерулярных болезней имеют иммунную природу, в то время как интерстициальные и тубулярные повреждения чаще обусловлены токсичными или инфекционными агентами. Некоторые агенты могут поражать несколько структур.

Анатомическая и функциональная взаимосвязь разных компонентов почки часто приводит к их вторичному повреждению. Например, заболевания кровеносных сосудов неизбежно затрагивают все структуры, зависящие от кровотока в пораженном бассейне. Тяжелые повреждения клубочков приводят к нарушению циркуляции в системе перитубулярных сосудов и, соответственно, к токсическому повреждению канальцев. И наоборот, повреждение канальцев при повышенном внутриклубочковом давлении усугубляет повреждения клубочков.

Таким образом, независимо от первопричины все болезни почек приводят к повреждению всех 4 групп компонентов, что наблюдается в терминальной стадии хронической болезни почек.

Почки обладают большим функциональным резервом, т.е. значительные повреждения почек могут присутствовать задолго до проявлений функциональных нарушений. В связи с этим в клинической практике крайне важно заметить ранние признаки и симптомы поражения почек.

Клинические проявления болезней почек

Клинические проявления болезней почек можно объединить в достаточно четко очерченные синдромы. Некоторые из них специфичны для гломерулярных повреждений, другие проявляются при повреждении любого морфологического компонента почки. Перед тем как перейти к описанию синдромов, следует пояснить некоторые термины.

Азотемия — биохимическое нарушение, характеризующееся повышением в крови уровней мочевины и креатинина, обусловленным преимущественно снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Азотемия — следствие множества болезней почек, но может наблюдаться и при экстраренальных поражениях. *Преренальная азотемия* возникает при гипоперфузии почек (например, вследствие кровотечения, шока, уменьшения объема циркулирующей крови, ХСН), из-за чего снижается функция почек без поражения паренхимы. *Постренальная азотемия* наблюдается при обструкции мочевыводящих путей. Восстановление оттока мочи обеспечивает и восстановление азотистого баланса.

Сочетание азотемии с некоторыми клиническими признаками, симптомами и биохимическими нарушениями называют *уремией*. Уремия характеризуется не только нарушением экскреторной функции почек, но и метаболическими и эндокринными изменениями, обусловленными поражением почек. При уремии часто вторично поражается ЖКТ (*уремический гастроэнтерит*), периферическая нервная система (*периферическая нейропатия*), сердце (*уремический фибринозный перикардит*).

Кратко опишем клинические проявления болезней почек:

- *нефритический синдром* является следствием повреждения клубочков и характеризуется острым началом, макрогематурией, слабой или умеренной протеинурией и гипертензией. Данный синдром является классическим проявлением острого постстрептококкового гломерулонефрита;
- *быстропрогрессирующий гломерулонефрит* (БПГН) (*гломерулонефрит с полулуниями*) характеризуется нефритическим синдромом с быстрым (в

[1] Псевдоним датской писательницы Карен Бликсен. — *Прим. научн. ред. перев.*

течение нескольких часов или дней) снижением СКФ;
- *нефротический синдром* также является следствием повреждения клубочков и характеризуется выраженной протеинурией (более 3,5 мг/сут), гипоальбуминемией, значительными отеками, гиперлипидемией и липидурией (наличием липидов в моче);
- *бессимптомная гематурия или протеинурия* либо их комбинация, как правило, наблюдается при незначительном повреждении клубочков;
- *острая почечная недостаточность* проявляется олигурией или анурией и последующей азотемией. Причиной могут быть повреждения клубочков и интерстиция, а также сосудистые нарушения или острые повреждения канальцев;
- *хроническая почечная недостаточность* характеризуется длительной уремией и является исходом всех хронических паренхиматозных болезней почек;
- *поражение канальцев* проявляется полиурией, никтурией и электролитными нарушениями (например, метаболическим ацидозом). Подобные поражения являются результатом заболеваний, которые или непосредственно поражают канальцы (как при медуллярной кистозной болезни), или нарушают специфические функции канальцев. Функциональные нарушения могут быть врожденными (семейный нефрогенный диабет, цистинурия, почечный ацидоз канальцев) или приобретенными (свинцовая нефропатия);
- *инфекции мочевыводящих путей* проявляются бактурией или пиурией. Инфекции могут быть симптомными либо бессимптомными и поражать почки (пиелонефрит) или мочевой пузырь (цистит);
- *нефролитиаз* (образование камней в почках) проявляется сильными спазматическими болями (почечная колика) и гематурией, часто рецидивирует;
- *обструкция мочевыводящих путей* и *опухоли почек* имеют различные клинические проявления, определяющиеся особенностями локализации и природой поражения.

Почечная недостаточность. *Острая почечная недостаточность* — это быстрое и часто обратимое ухудшение функции почек. Острая почечная недостаточность часто сопровождает острое повреждение почек (*см.* далее). В данном разделе обсудим хроническую почечную недостаточность, являющуюся результатом различных заболеваний почек и причиной большинства летальных исходов.

Изменение функции почек от нормы до *хронической почечной недостаточности* происходит в течение 4 последовательных стадий (хотя есть исключения):

1. *Снижение почечного резерва* (СКФ ≈ 50%). Показатели в сыворотке крови уровней мочевины и креатинина остаются в пределах нормы, клинические симптомы отсутствуют, однако велика вероятность развития азотемии с дополнительным воздействием на почки.
2. *Почечная недостаточность* (СКФ от 20 до 50%). Развивается азотемия, часто сопровождаемая гипертензией и анемией. Из-за снижения способности почек концентрировать мочу (*гипостенурии*) возможно развитие полиурии и никтурии. Острое воздействие (например, нефротоксинами) может индуцировать стремительное развитие уремии.
3. *Хроническая почечная недостаточность* (СКФ < 20–25%) . Почки не регулируют объем и солевой состав мочи, у пациента развиваются отеки, метаболический ацидоз, гиперкалиемия. Может развиться выраженная уремия с сопутствующими неврологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными осложнениями.
4. *Терминальная стадия хронической болезни почек* (СКФ < 5%).

Подробное описание патофизиологии хронической почечной недостаточности не является целью этой книги и хорошо представлено в специализированной литературе. В современных клинических классификациях хронических болезней почек учтены особенности формирования групп в клинических исследованиях.

В табл. 20.1 перечислены основные изменения, происходящие в органах и системах при хронической почечной недостаточности.

Гломерулярные болезни

Гломерулярные болезни — одна из основных проблем нефрологии, а хронический гломерулонефрит — наиболее распространенная причина хронической почечной недостаточности. Повреждение клубочков обусловлено множеством факторов и сопутствует многим системным болезням. Патология клубочков часто сопровождает системные аутоиммунные заболевания (например, СКВ), сосудистые нарушения (например, гипертензия), метаболические расстройства (например, сахарный диабет) и некоторые врожденные заболевания (например, болезнь Фабри). Для обозначения этой группы заболеваний используют термин «вторичный гломерулонефрит», чтобы отличить их от первичного гломерулонефрита, при котором почки либо единственный, либо преимущественно пораженный орган, и от первичной гломерулопатии, при которой отсутствует воспалительный инфильтрат. Несмотря на различия в терминологии, клинические и морфологические проявления первичных и вторичных гломерулонефритов могут быть одинаковы.

В данном разделе подробно описаны первичные гломерулонефриты, а в соответствующих разделах кратко охарактеризованы вторичные гломерулонефриты. В табл. 20.2 приведены наиболее распространенные формы гломерулонефритов, клинические и морфологические характеристики которых достаточно хорошо изучены.

ТАБЛИЦА 20.1 Основные системные проявления хронической болезни почек

Состояние водно-солевого баланса и электролитного обмена
Дегидратация
Отек
Гиперкалиемия
Метаболический ацидоз
Уровень фосфата кальция и состояние костной ткани
Гиперфосфатемия
Гипокальциемия
Вторичный гиперпаратиреоз
Почечная остеодистрофия
Гематологические проявления
Анемия
Геморрагия
Сердечно-легочные проявления
Гипертензия
Сердечная недостаточность
Кардиомиопатия
Отек легких
Уремический перикардит
Гастроэнтерологические проявления
Тошнота и рвота
Кровотечения
Эзофагит, гастрит, колит
Нейромышечные проявления
Миопатия
Периферическая нейропатия
Энцефалопатия
Кожные проявления
Изменение цвета пота
Дерматит
Зуд

ТАБЛИЦА 20.2 Гломерулярные болезни

Первичные гломерулонефриты
Острый пролиферативный гломерулонефрит (постинфекционный и др.)
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит
Мембранозная нефропатия
Болезнь минимальных изменений
Фокальный сегментарный гломерулосклероз
Мембранопролиферативный гломерулонефрит
Нефропатия IgA
Хронический гломерулонефрит
Системные заболевания с вовлечением клубочков
Системная красная волчанка
Сахарный диабет
Амилоидоз
Синдром Гудпасчера
Микроскопический полиартериит/полиангиит
Гранулематоз Вегенера
Пурпура Шенлейна–Геноха
Бактериальный эндокардит
Наследственные заболевания
Синдром Альпорта
Болезнь тонких базальных мембран
Болезнь Фабри

Ig — иммуноглобулин.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления гломерулярных болезней можно объединить в 5 крупных гломерулярных синдромов (табл. 20.3). Поскольку повреждения клубочков часто связаны с системными заболеваниями (сахарным диабетом, амилоидозом, СКВ, васкулитами), необходимо исключать их у каждого пациента с нарушениями функции клубочков.

Многие клинические проявления обусловлены нарушением конкретных морфологических компонентов клубочка, в связи с чем приводим ключевые анатомические структуры, повреждаемые при заболеваниях. Клубочек состоит из анастомозирующей сети капилляров, выстланных фенестрированным эндотелием, окруженным двумя слоями эпителия (рис. 20.1). Висцеральный слой эпителия является частью стенки капилляров, он отделен от эндотелия базальной мембраной. Париетальный слой эпителия, расположенный на капсуле Боумена, выстилает мочевое пространство, в которое собирается первичная моча.

Стенка капилляра клубочка представляет собой фильтрационную мембрану и имеет следующую структуру (рис. 20.2) [3, 4]:

- тонкий фенестрированный слой *эндотелиальных клеток*, каждая фенестра имеет размер 70–100 нм в диаметре;
- *базальная мембрана клубочка* (БМК) состоит из толстого центрального электронно-плотного слоя (плотной пластинки) и более тонкого электронно-прозрачного слоя (наружной рыхлой пластинки и внутренней рыхлой пластинки). БМК содержит коллаген (преимущественно типа IV), ламинин, полианионовые протеогликаны (в основном гепарансульфат), фибронектин, энтактин и другие гликопротеины. Коллаген типа IV формирует каркас, объединяющий другие гликопротеины. Строительным блоком (мономером) этой сети является трехспиральная молекула, состоящая из трех α-цепей в разной комбинации (от α_1 до α_6 или от COL4A1 до COL4A6), большинство представлено α_1, α_2, α_1 [3, 5]. Каждая молекула содержит домен 7S на N-конце, трехспиральный домен в центре и глобулярный неколлагеновый домен (NC1) на С-конце. Домен NC1 важен для формирования спирали и сборки коллагеновых мономеров в супраструктуры базальной мембраны. Гликопротеины (ламинин, энтактин) и протеогликаны (гепарансульфат, перлекан) соединяются с коллагеновыми супраструктурами. Эта биохимическая информация крайне важна для понимания гломерулярных болезней. Например, антигены домена NC1 яв-

ТАБЛИЦА 20.3 Гломерулярные синдромы

Синдром	Проявления
Нефритический синдром	Гематурия, азотемия, умеренная протеинурия, олигурия, отеки, гипертензия
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	Острый нефрит, протеинурия, острая почечная недостаточность
Нефротический синдром	Протеинурия > 3,5 мг/сут, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, липидурия
Хроническая почечная недостаточность	Азотемия → уремия, прогрессирующая месяцы и годы
Изолированные нарушения мочевыводящей системы	Клубочковая гематурия и/или субнефротическая протеинурия

ляются мишенью для антител при гломерулонефрите, индуцированном антителами к БМК, генетические нарушения α-цепей обусловливают некоторые формы наследственных нефритов, а содержание протеогликанов в БМК влияет на ее проницаемость;

- *висцеральные эпителиальные клетки*, называемые подоцитами, — клетки со сложной морфологией, которые имеют длинные переплетающиеся протоплазматические отростки, сцепленные с наружным слоем базальной мембраны. От отростков отходят *малые отростки* (педикулы), между которыми расположены *фильтрационные щели* шириной 20–30 нм, соединенные тонкой *щелевой диафрагмой* (*см.* рис. 20.2);
- сосудистое сплетение клубочка поддерживается *мезангиальными клетками*, расположенными между капиллярами в сети, которую формирует *мезангиальный матрикс* (*см.* рис. 20.1). Мезангиальные клетки выполняют сократительную и фагоцитарную функцию, способны к пролиферации, восстанавливают коллаген и матрикс, секретируют некоторые биоактивные медиаторы. По своим свойствам мезангиальные клетки наиболее близки к гладкомышечным клеткам сосудов и перицитам и играют важную роль при многих формах гломерулонефритов.

Основной характеристикой нормальной клубочковой фильтрации является высокая проницаемость для воды и малых молекул, т.к. фенестрированный эндотелий не пропускает крупные белки, например молекулы альбумина (размер ≈ 3,6 нм, молекулярная масса 70 кДа) или более крупные. Это свойство *гломерулярного фильтрационного барьера* позволяет разделять молекулы белков в зависимости от их размера (чем крупнее, тем ниже проницаемость) и заряда (чем больше положительный заряд, тем выше проницаемость). Функционирование такого барьера обусловлено сложным строением стенок капилляра, коллагеновыми порами и заряженными элементами БМК, а также анионными частицами, содержащимися в стенке, в т.ч. кислыми протеогликанами БМК и сиалогликопротеинами мембраны эпителиальных и эндотелиальных клеток (также называемыми *гликокаликсом*). Чувствительный к электрическому заряду гломерулярный фильтрационный барьер обеспечивает почти полную абсорбцию альбумина из первичной мочи, т.к. альбумин при pH 4,5 является отрицательно заряженной молекулой.

Важная составляющая гломерулярного фильтрационного барьера — подоциты. Создаваемая ими щелевая диафрагма позволяет фильтровать белки в зависимости от их размера. Кроме того, подоциты синтезируют компоненты БМК. Избирательность гломерулярного фильтрационного барьера контролируют *белки щелевой диафрагмы*. На рис. 20.3 представлены три наиболее важных белка щелевой диафрагмы. *Нефрин* — трансмембранный белок с крупным внеклеточным Ig-подобным доменом. Молекулы нефрина расположены между малых отростков соседних подоцитов и димеризованы поперек щелевой диафрагмы (такое расположение молекул нефрина напоминает застежку «молния»). В цитоплазме малых отростков подоцитов молекулы нефрина взаимодействуют с *подоцином* и *CD2-ассоциированным белком* (CD2AP) и в конечном счете с актиновыми филаментами цитоскелета. Количество выявляемых белков щелевой диафрагмы стремительно растет, расширяются знания об их расположении и взаимодействиях [6, 7].

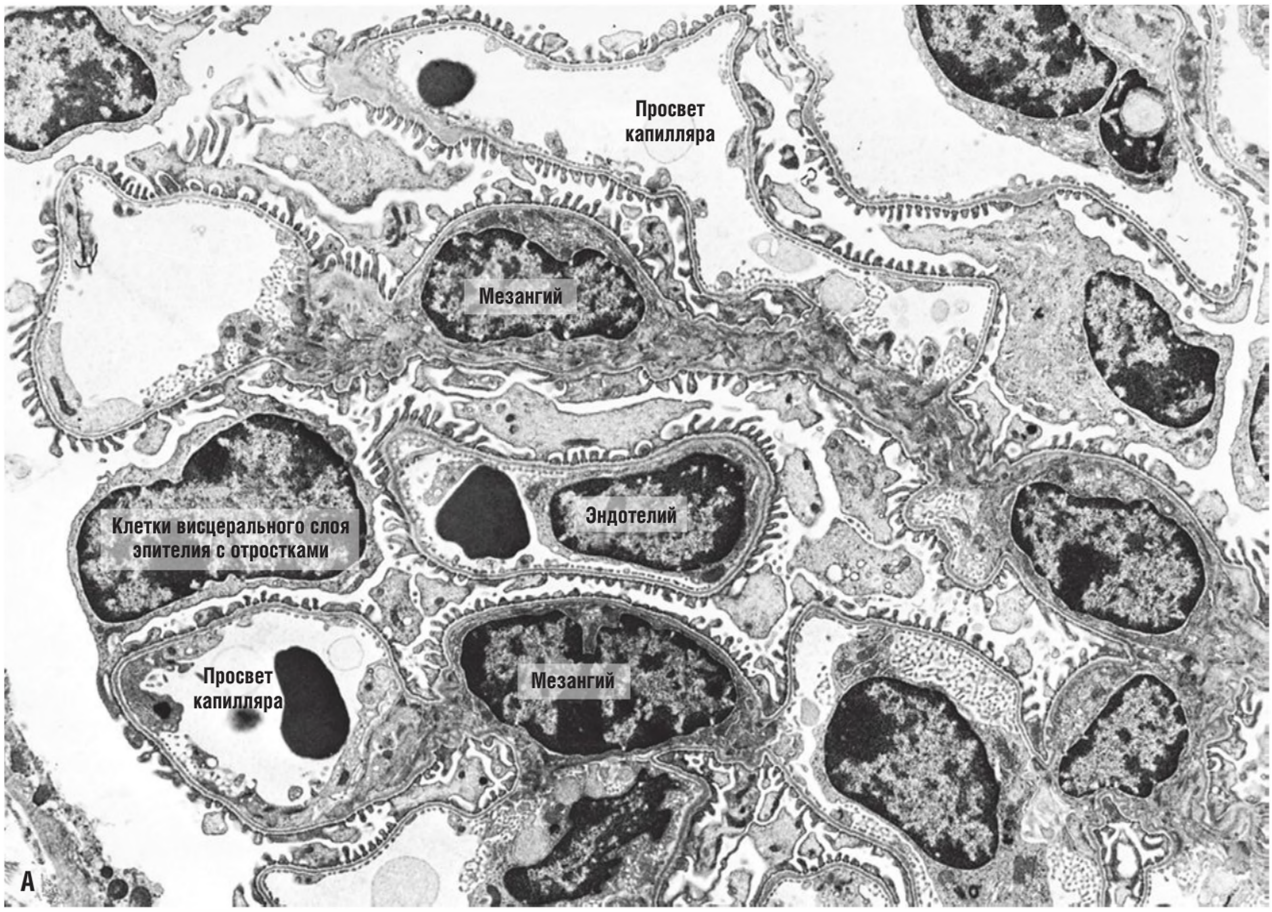
Важное значение этих белков в регуляции проницаемости гломерулярного фильтрационного барьера подтверждается тем фактом, что мутации генов, кодирующих эти белки, приводят к развитию нефротического синдрома (*см.* далее). Эти знания заставили исследователей переоценить значение щелевой диафрагмы в функционировании гломерулярного фильтрационного барьера и ее вклада в потерю белков при некоторых патологических состояниях [8].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Различные виды гломерулонефритов характеризуются одной или несколькими базовыми тканевыми реакциями.

Гиперклеточность. Для некоторых *воспалительных заболеваний* характерно увеличение количества клеток в клубочке. Гиперклеточность может быть обусловлена одним или несколькими механизмами:

- *клеточной пролиферацией* мезангиальных или эндотелиальных клеток;
- *лейкоцитарной инфильтрацией* (нейтрофилами, моноцитами, реже лимфоцитами);



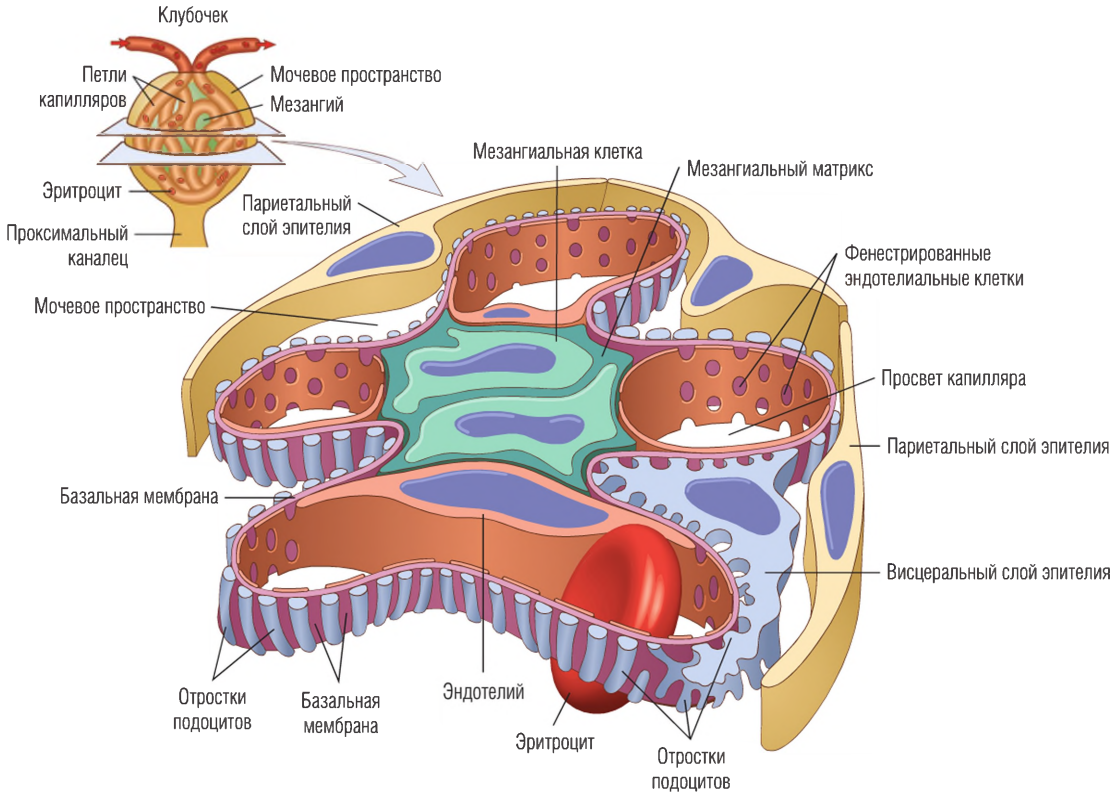


РИС. 20.1 **(А)** Электронная микрофотография клубочка при малом увеличении. **(Б)** Схематическое представление среза клубочка [предоставлено Dr. Vicki Kelley, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А].

РИС. 20.2 Структура фильтрационной мембраны стенки капилляра клубочка (снизу вверх): фенестрированный эндотелий, базальная мембрана и отростки подоцитов. Между отростками расположены фильтрационные щели (*стрелки*) и щелевая диафрагма. Базальная мембрана клубочка состоит из центральной плотной пластинки, расположенной между внутренней рыхлой пластинкой и наружной рыхлой пластинкой [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

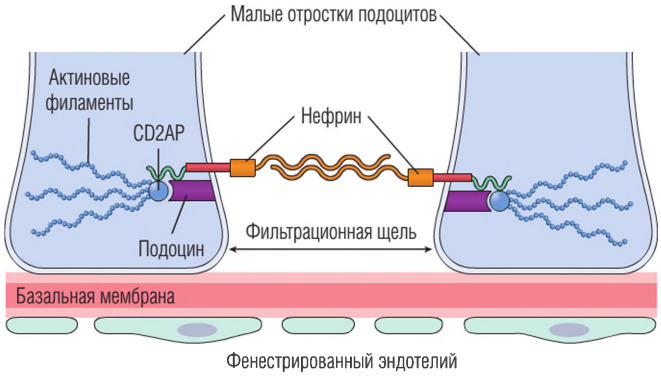


РИС. 20.3 Упрощенная схема наиболее изученных белков щелевой диафрагмы. CD2AP — CD2-ассоциированный белок.

- *формированием полулуний*. Скопление пролиферирующих париетальных эпителиальных клеток и лейкоцитов приводит к формированию полулуний, что характерно для сочетания иммунного и воспалительного повреждений (*см.* далее). Важную роль в формировании полулуний играет фибрин, который проникает в мочевое пространство через поврежденную базальную мембрану. При иммуногистохимическом исследовании это подтверждается выявлением фибрина в капиллярах и мочевом пространстве клубочков с полулуниями. В эксперименте при моделировании БПГН с помощью антител к компонентам БМК на мышах чистой линии с дефицитом фибрина отмечена более низкая частота формирования полулуний, в то время как у мышей с недостаточностью факторов фибринолиза (например, активаторов плазминогена) гломерулонефрит сопровождался формированием полулуний значительно чаще [9]. Другими молекулами, участвующими в формировании полулуний и проникновении в них лейкоцитов, являются цитокины и IL-1, TNF и IFN-γ.

Утолщение базальной мембраны. Утолщение базальной мембраны — это утолщение стенок капилляров, которое лучше всего выявляется при PAS-реакции. При электронной микроскопии выявляют две причины утолщения базальной мембраны:

- отложение аморфного электронно-плотного материала, чаще всего иммунных комплексов, на эндотелиальной или эпителиальной поверхности базальной мембраны или в толще БМК. Также в БМК могут откладываться фибрин, амилоид, криоглобулины и аномальные фибриллярные белки;
- повышенный синтез белковых компонентов базальной мембраны, что происходит, например, при диабетическом гломерулосклерозе.

Гиалиноз и склероз. *Гиалиноз* применительно к клубочкам — это накопление гомогенного эозинофильного материала, выявляемое при световой микроскопии. С помощью электронной микроскопии выявляют гиалин — внеклеточное аморфное вещество, состоящее из белков плазмы, проникших из кровотока в клубочки. При выраженном процессе гиалин облитерирует просвет капилляров клубочка. Обычно гиалиноз — следствие повреждений эндотелия или стенок капилляров в исходе многих повреждений клубочка. Как правило, гиалиноз наблюдается при *фокальном сегментарном гломерулосклерозе* (ФСГС).

Для *склероза* характерно накопление коллагенового ВКМ в мезангии (например, при диабетическом гломерулосклерозе) и/или вокруг петель капилляров. Склероз может привести к облитерации просвета некоторых или всех капилляров поврежденного клубочка, что, в свою очередь, может вызвать слияние фиброзированных структур клубочка между собой и с прилегающим париетальным листком капсулы Боумена.

Поскольку многие первичные гломерулопатии являются идиопатическими, их часто классифицируют, исходя из гистологической картины (*см.* табл. 20.2). Гистологические изменения могут быть *диффузными*, вовлекающими все клубочки, *очаговыми*, вовлекающими некоторые клубочки, *сегментарными*, затрагивающими часть клубочка, и *тотальными*, присутствующими во всем клубочке. Изменения могут локализоваться в зоне *петель капилляров* или *мезангии*. Эти термины иногда используют в гистологических классификациях.

ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Еще многое неизвестно о причинах и триггерах гломерулопатий, но очевидно, что большинство первич-

ТАБЛИЦА 20.4 Иммунные механизмы гломерулопатий

Антитело-опосредованные повреждения
Накопление иммунных комплексов *in situ*
Собственные антигены
Домен NC1 коллагена типа IV (гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК)
Антиген Хейманна (мембранозная нефропатия)
Антигены мезангия
Другие
«Осажденные» антигены
Экзогенные (инфекционные агенты, лекарственные препараты)
Эндогенные (ДНК, ядерные белки, иммуноглобулины, иммунные комплексы, IgA)
Накопление циркулирующих иммунных комплексов
Эндогенные антигены (например, ДНК, опухолевые антигены)
Экзогенные антигены (например, инфекционные)
Антитела к антигенам клеток клубочка
Клеточный иммунитет
Альтернативный путь активации системы комплемента

Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ных и многие вторичные гломерулопатии обусловлены иммунными механизмами (табл. 20.4) [10, 11]. Гломерулонефрит в эксперименте легко индуцируется реакцией комплекса антиген–антитело. Кроме того, при гломерулонефритах в большинстве случаев в клубочках выявляют депозиты Ig, часто в сочетании с компонентами системы комплемента. В развитии гломерулонефрита определенную роль могут играть клеточно-опосредованные иммунные реакции в совокупности с механизмами, опосредованными влиянием антител.

Выделяют две формы антитело-опосредованных повреждений клубочка: (1) повреждения в результате отложений иммунных комплексов *in situ*; (2) повреждения, обусловленные отложением в клубочке циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, в эксперименте показано, что клеточные элементы клубочка могут повреждаться цитотоксическими антителами. Описанные механизмы патогенеза повреждения почечных клубочков не исключают друг друга, т.е. у человека возможен комбинированный тип повреждений.

Гломерулонефрит, обусловленный отложением иммунных комплексов *in situ*

При этой форме повреждений иммунные комплексы напрямую реагируют с собственными фиксированными (нерастворимыми) антигенами клубочка или антигенами, «осаждающимися» в клубочках из кровотока. Лучшими экспериментальными моделями заболеваний, вызванных антигломерулярными антителами, являются *мембранозная нефропатия* и *гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК* (анти-БМК нефрит).

У человека гломерулонефрит, индуцированный антителами к БМК, и мембранозную нефропатию относят к аутоиммунным заболеваниям, обусловленным выработкой антител к компонентам собственных тканей организма. До сих пор неясно, что является пусковым фактором, поскольку установлены несколько механизмов аутоиммунизации (*см.* главу 6). Некоторые формы аутоиммунных гломерулонефритов воспроизводятся в эксперименте при введении химических веществ (например, хлорида ртути), инфекционных агентов (эндотоксинов) и моделировании болезни «трансплантат против хозяина» (*см.* главу 6). В этих ситуациях нарушается функция иммунной системы в результате активации В-клеток и выработки антител, реагирующих с антигенами почки.

Антитела к собственным антигенам клубочка

Мембранозная нефропатия. После иммунизации крыс антигеном, содержащимся в препаратах щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев нефрона, у этих животных развивается заболевание, называемое *нефритом Хейманна* (рис. 20.4В), напоминающее мембранозную нефропатию у человека (*см.* рис. 20.12). Мембранозная нефропатия характеризуется наличием множественных электронно-плотных депозитов, состоящих преимущественно из компонентов иммунных комплексов и расположенных субэпителиально вдоль базальной мембраны. При иммунофлуоресцентном исследовании депозиты имеют гранулярное строение, а не линейное.

В настоящее время известно, что заболевание обусловлено формированием антител к антигенным детерминантам, расположенным на базальной поверхности висцеральных эпителиальных клеток, и перекрестной реакцией с антигенами щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев (эти антигены использовал Хейманн в своих экспериментах).

Крысиный антиген Хейманна — белок *мегалин* с молекулярной массой 330 кДа — гомологичен рецептору липопротеинов низкой плотности (*см.* главу 5). Соответствующий антиген, обусловливающий развитие мембранозной нефропатии у человека, еще не идентифицирован [12]. Связывание антител с эпителием гломерулярной мембраны вызывает активацию системы комплемента и накопление на клеточной поверхности агрегатов, из которых в дальнейшем формируются характерные субэпителиальные депозиты (*см.* рис. 20.4В).

Гломерулонефрит, индуцированный антителами к базальной мембране клубочка. При этой форме повреждений клубочков антитела образуются к антигенным детерминантам нормальных компонентов БМК. Экспериментальной моделью в этом случае является *нефрит Мазуги* (*нефротоксический нефрит*), воспроизводимый на крысах путем введения в почечную ткань кроличьих антител. Введенные антитела связываются по всей длине БМК, формируя диффузные непрерывные линейные депозиты антител (*см.* рис. 20.4Б, Д), в отличие от гранулярных депозитов, выявляемых при нефрите Хейманна или при формировании депозитов из циркулирующих иммунных комплексов.

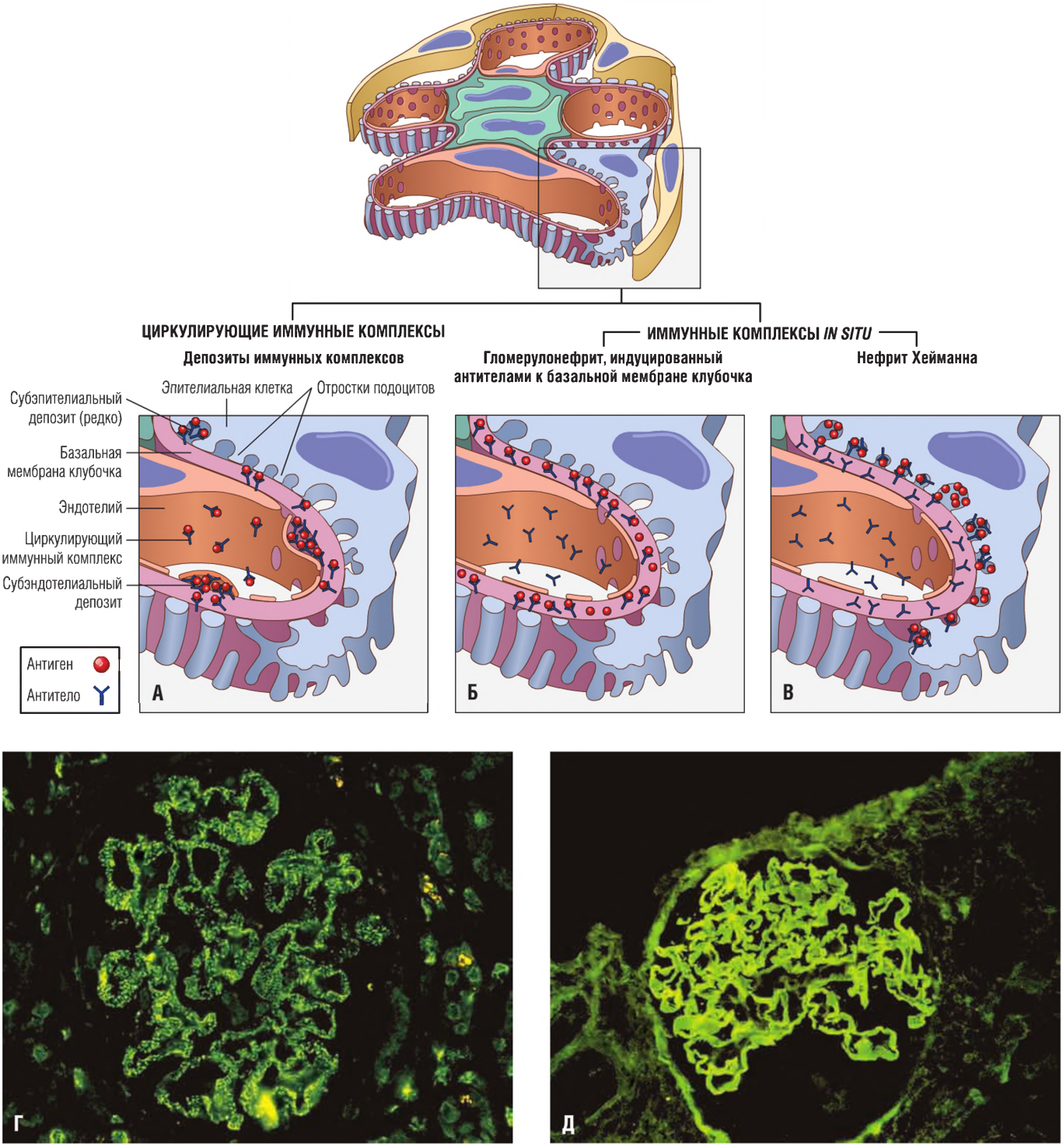


РИС. 20.4 Повреждения клубочка антителами могут быть следствием отложения циркулирующих иммунных комплексов **(А)** либо иммунных комплексов, формирующихся *in situ*, например к компонентам базальной мембраны клубочка **(Б)** или при нефрите Хейманна **(В)**. **(Г)** Гранулярные депозиты иммунных комплексов при нефрите, обусловленном циркулирующими иммунными комплексами и иммунными комплексами *in situ* (иммунофлуоресцентное исследование). **(Д)** Диффузные непрерывные линейные депозиты иммунных комплексов, характерные для гломерулонефрита, индуцированного антителами к базальной мембране клубочка (иммунофлуоресцентное исследование).

В нефрите Мазуги вводимые крысе антитела к БМК — это Ig кролика, чужеродный для организма крысы, что приводит к выработке у крысы соответствующих антител. Крысиные антитела взаимодействуют с депозитами Ig кролика, расположенными на БМК, повреждая клубочек. Часто антитела к компонентам БМК перекрестно реагируют с другими базальными мембранами, особенно альвеол легкого, одновременно поражая почки и легкие (*синдром Гудпасчера*). При гломерулонефрите, индуцированном антителами к

БМК, и синдроме Гудпасчера антитела формируются к домену NC1 α_3-цепи коллагена типа IV, необходимому для поддержания супраструктуры БМК [5]. Частота гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, составляет менее 5% всех случаев гломерулонефритов. Большинство наблюдений гломерулонефрита, индуцированного антителами к БМК, сопровождается выраженным повреждением клубочков с формированием полулуний и БПГН.

Антитела к «осажденным» антигенам

Антитела могут реагировать с антигенами, в норме не присутствующими в клубочке, но задерживаемыми им. Эта теория получает все больше подтверждений в эксперименте. Такие антигены могут находиться в почке и взаимодействовать со структурами клубочка.

Основными «осажденными» антигенами являются: (1) положительно заряженные молекулы, связывающиеся с анионными компонентами клубочка; (2) ДНК, нуклеосомы и другие ядерные белки, которые имеют аффинитет к компонентам БМК; (3) бактериальные агенты; (4) крупные комплексы белков (например, агрегаты Ig), которые из-за своего размера откладываются в мезангии; (5) сами иммунные комплексы с доменами для связывания со свободными антителами, антигенами или компонентами системы комплемента.

Кроме того, существует множество других «осажденных» антигенов, в т.ч. продуктов вирусного, бактериального, паразитарного происхождения и лекарственных веществ. Антитела, связывающиеся с большинством из этих «осажденных» антигенов, индуцируют дискретный характер депозитов Ig, определяемых при иммунофлуоресцентном исследовании как гранулярные и идентичные таковым при нефрите, обусловленном циркулирующими иммунными комплексами.

Гломерулонефрит, обусловленный циркулирующими иммунными комплексами

Для этой группы гломерулонефритов характерно повреждение клубочка с отложением в нем циркулирующих иммунных комплексов (*см.* рис. 20.4А). При этом антитела не имеют специфических детерминант к компонентам клубочка, а накапливаются в нем из-за своих физико-химических свойств и гемодинамических факторов, специфичных для клубочка.

Патогенез заболеваний, обусловленных иммунными комплексами, рассмотрен в главе 6. В этом разделе мы кратко рассмотрим особенности повреждений клубочков.

Антигены, которые запускают формирование циркулирующих иммунных комплексов, могут быть эндогенными (например, при волчаночном гломерулонефрите) или экзогенными (при гломерулонефрите, развивающемся после некоторых инфекций). К таким антигенам относят компоненты бактерий (как правило, стрептококков), антигены *T. pallidum*, *P. falciparum*, поверхностные антигены вируса гепатита В, антигены вируса гепатита С и некоторых других вирусов. Кроме того, развитие гломерулонефрита, обусловленного циркулирующими иммунными комплексами, могут вызывать и некоторые опухолевые антигены. Однако во многих случаях провоцирующий антиген остается неизвестным.

Независимо от природы антигена иммунные комплексы формируются в кровотоке, а затем оседают в клубочке, где и вызывают повреждение. Долгое время считали, что повреждение индуцируется и усиливается при связывании компонентов системы комплемента, однако недавние исследования на чистых линиях мышей доказали также участие Fc-рецепторов лейкоцитов и, возможно, клеток почек как активаторов процесса повреждения [13]. Повреждение клубочков обычно сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток. При электронной микроскопии иммунные комплексы выявляются как электронно-плотные депозиты в мезангии, между эндотелиальными клетками и БМК (субэндотелиальные депозиты) или между наружной поверхностью БМК и подоцитами (субэпителиальные депозиты). Депозиты могут располагаться сразу в нескольких местах. При иммунофлуоресцентном исследовании иммунные комплексы выявляются как гранулярные депозиты вдоль БМК, в мезангии или в обоих местах (*см.* рис. 20.4Г). При накоплении в почке иммунные комплексы могут подвергнуться деградации главным образом нейтрофилами и моноцитами/макрофагами, мезангиальными клетками и эндогенными протеазами, что сопровождается воспалительной реакцией. Такое развитие процесса характерно при небольшом количестве и коротком времени воздействия антигена, что, как правило, наблюдается при постстрептококковом гломерулонефрите. Однако в случае длительной персистенции антигена, например при СКВ или вирусных гепатитах, возможно повторное формирование и отложение иммунных комплексов с последующим повреждением клубочков. Это приводит к развитию хронического мембранозного или мембранопролиферативного гломерулонефрита.

Расположение антигена, антитела или их комплекса в клубочке зависит от нескольких факторов. Крайне важным является заряд и размер молекул антигенов и антител. Положительно заряженные молекулы проходят через БМК, в итоге формирующиеся комплексы располагаются субэпителиально. Отрицательно заряженные иммунные комплексы вымываются из БМК и могут осаждаться субэндотелиально, вызывая заболевание. Нейтрально заряженные молекулы и иммунные комплексы, содержащие их, могут накапливаться в мезангии. Крупные циркулирующие иммунные комплексы обычно не повреждают клубочек, т.к. захватываются фагоцитарной системой и не накапливаются в БМК в достаточном количестве. Локализация депозитов также определяется особенностями гемодинамики в клубочках, функцией мезангия и сохранностью избирательной функции гломерулярного фильтрационного барьера. Перечисленные факторы могут лежать в основе разных форм гломерулонефритов. Различная локализация иммунных комплексов в клубочке (рис. 20.5) — ключевой фактор реакции клубочка на повреждение и возникающих при этом гистологических особенностей.

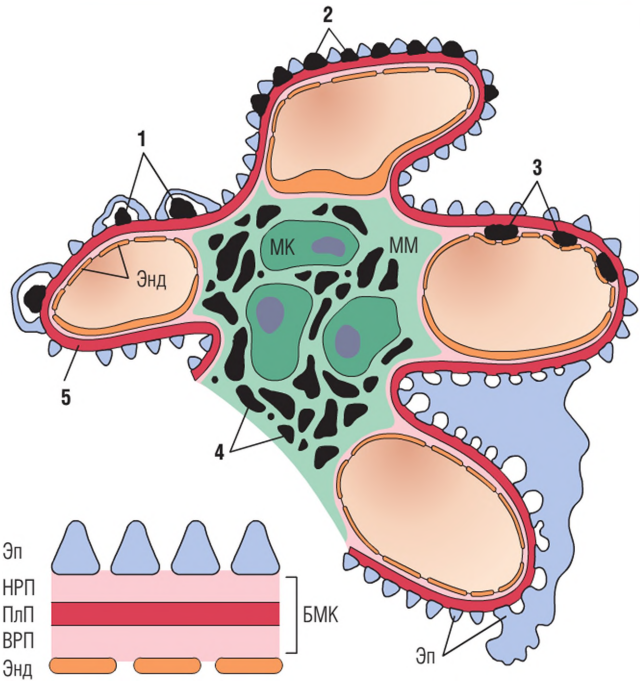


РИС. 20.5 Локализация иммунных комплексов в клубочке: (1) субэпителиальные депозиты (при остром гломерулонефрите); (2) эпимембранозные депозиты (при мембранозной нефропатии и нефрите Хейманна); (3) субэндотелиальные депозиты (при волчаночном гломерулонефрите и мембранопролиферативном гломерулонефрите); (4) мезангиальные депозиты (при нефропатии IgA); (5) базальная мембрана. БМК — базальная мембрана клубочка; ВРП — внутренняя рыхлая пластинка; МК — мезангиальная клетка; ММ — мезангиальный матрикс; НРП — наружная рыхлая пластинка; ПлП — плотная пластинка; Энд — эндотелий; Эп — эпителий [Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990].

Антитела к антигенам клеток клубочка

Антитела к антигенам клеток клубочка могут реагировать с компонентами клеток и вызывать цитотоксические и другие повреждения. Например, антитела к антигенам мезангиальных клеток могут вызвать мезангиолизис с последующей пролиферацией мезангиальных клеток; антитела к антигенам эндотелиальных клеток обусловливают эндотелиальные повреждения и тромбоз сосудов; антитела к некоторым антигенам висцеральных эпителиальных клеток у экспериментальных животных обусловливают протеинурию. Этот механизм может играть определенную роль в некоторых иммунных нарушениях у человека в отсутствие депозитов иммунных комплексов при иммунофлуоресцентном исследовании.

В заключение следует отметить, что большинство гломерулонефритов у человека — результат отложения в мезангии или вдоль БМК дискретных иммунных комплексов, выявляемых с помощью иммунофлуоресцентного исследования. Однако бывает сложно определить, формируются ли депозиты циркулирующих иммунных комплексов или депозиты *in situ* либо участвуют оба механизма, т.к. отложение циркулирующих иммунных комплексов может привести к формированию в дальнейшем и депозитов *in situ* (*см.* ранее). Некоторые этиологические агенты, например вирусы гепатита B и C, могут обусловливать развитие мембранозной нефропатии (при накоплении депозитов *in situ*) и мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), более характерного для отложений циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, отложение иммунных комплексов в клубочке — важнейшее звено патогенеза гломерулярных повреждений.

Клеточный иммунитет

В настоящее время установлено, что важную роль в прогрессировании многих гломерулонефритов также играет повреждение клубочков, вызываемое сенсибилизированными Т-клетками [14]. Значение активации иммунной системы подтверждается: (1) выявлением активированных макрофагов, Т-клеток и их продуктов в клубочках при некоторых формах гломерулонефрита у человека и в эксперименте [15]; (2) активацией лимфоцитов *in vitro* и *in vivo* при контакте с антигенами при гломерулонефрите у человека и в эксперименте; (3) прекращением повреждения клубочков при истощении лимфоцитов; (4) индукцией повреждения клубочков при переносе Т-клеток от больных животных к здоровым. При некоторых формах БПГН активированные Т-лимфоциты способствуют распространению воспаления, вызванного антителами к БМК [15].

Альтернативный путь активации системы комплемента

Альтернативный путь активации системы комплемента участвует в патогенезе *МПГН типа II* (*см.* далее), а также может вовлекаться в патогенез некоторых пролиферативных гломерулонефритов.

Повреждение эпителия

Повреждение эпителия может быть вызвано антителами к антигенам его висцерального слоя, токсинами (например, в экспериментальной модели протеинурии, вызванной введением аминонуклеозида пуромицина), некоторыми цитокинами или еще мало изученными факторами, как в случае болезни минимальных изменений и ФСГС (*см.* далее). Эти повреждения сопровождаются изменениями морфологии подоцитов, включая сглаживание их отростков, вакуолизацию, а также ретракцией, потерей адгезии и отслойкой подоцитов от базальной мембраны, что проявляется протеинурией (рис. 20.6).

Медиаторы повреждения клубочков

Какие механизмы вовлечены в повреждение клубочка при попадании в него сенсибилизированных Т-клеток и возбудителей иммунных реакций? Основными медиаторами острого и хронического воспалений являются клетки и молекулы (*см.* главу 2). Рассмотрим лишь некоторые из них (рис. 20.7).

Клетки

При определенных видах гломерулонефрита нейтрофилы и моноциты инфильтрируют клубочек, как правило, в результате активации системы комплемента,

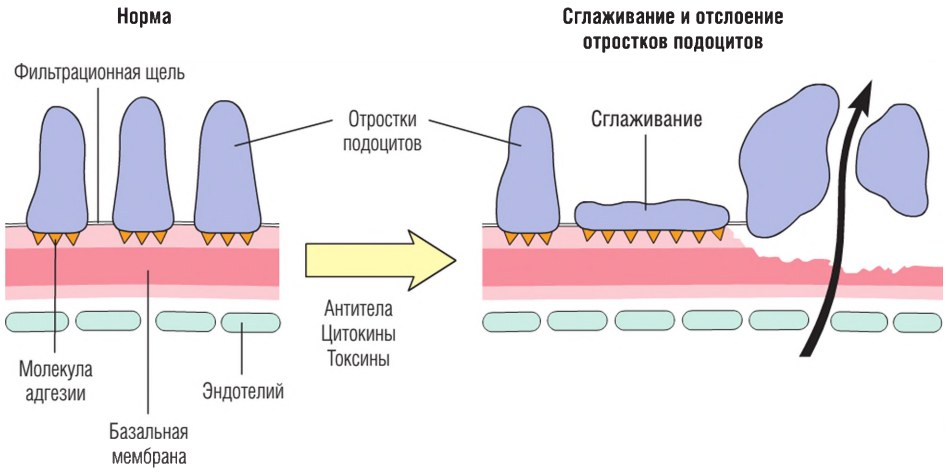


РИС. 20.6 Повреждение эпителия. Последовательное воздействие на эпителий антигенов, токсинов, цитокинов или других повреждающих факторов приводит к сглаживанию отростков подоцитов и иногда к отслоению подоцитов от базальной мембраны. В результате нарушается процесс фильтрации через поврежденную БМК и происходит потеря (*стрелка*) белка.

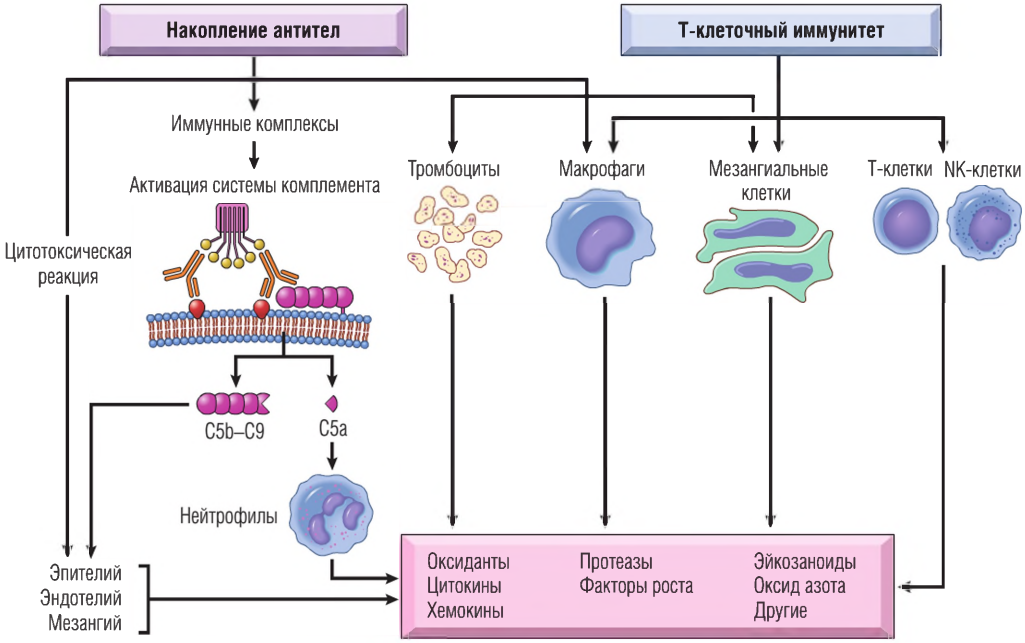


РИС. 20.7 Иммунные медиаторы, повреждающие клубочек (*см.* текст). NK-клетки — естественные клетки-киллеры.

вызывающей продукцию хемотаксических агентов (в основном C5a), а также путем Fc-опосредованных адгезии и активации. Нейтрофилы выделяют протеазы, вызывающие деградацию БМК, АФК, инициирующие повреждение клеток, и метаболиты арахидоновой кислоты, снижающие СКФ.

Макрофаги, Т-лимфоциты и NK-клетки, инфильтрирующие клубочек при антитело-опосредованном и клеточно-опосредованном иммунных ответах, в случае активации выделяют множество биологически активных молекул.

При иммунном повреждении в клубочке происходит агрегация *тромбоцитов*. Высвобождаемые при этом эйкозаноиды и факторы роста могут привести к манифестации гломерулонефрита. Антитромбоцитарные агенты оказывают благоприятное влияние на течение гломерулонефрита как у животных, так и у человека.

Резидентные клетки клубочка, особенно мезангиальные, могут продуцировать некоторые медиаторы воспаления, в частности АФК, цитокины, хемокины, факторы роста, эйкозаноиды, оксид азота и эндотелин. При отсутствии лейкоцитарной инфильтрации эти вещества могут инициировать в клубочках воспалительную реакцию.

Молекулы

В патогенезе гломерулярных повреждений участвуют практически все известные медиаторы воспаления.

Хемотаксические компоненты системы комплемента C5b–C9 индуцируют приток лейкоцитов (так называемое комплемент-нейрофил-зависимое повреждение), что приводит к формированию мембраноатакующих комплексов. C5b–C9 вызывает лизис клеток и стимулирует продукцию оксидантов, протеаз и других медиаторов воспаления мезангиальными клетками. Таким образом, даже при отсутствии нейтрофилов наличие C5b–C9 может привести к протеинурии, которая наблюдается при мембранозной нефропатии.

Эйкозаноиды, оксид азота, ангиотензин и *эндотелин* влияют на гемодинамику.

Цитокины, особенно IL-1 и TNF, продуцируемые лейкоцитами и резидентными клетками клубочка, вызывают адгезию лейкоцитов и другие эффекты.

Хемокины, например моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и CCL5, стимулируют приток моноцитов и лейкоцитов.

Факторы роста (например, PDGF) участвуют в регуляции пролиферации мезангиальных клеток [16]. TGF-β, фактор роста соединительной ткани и фактор роста фибробластов, по всей видимости, играют критическую роль в накоплении ВКМ и гиалинозе, что приводит к гломерулосклерозу при хронических поражениях почек [17]. Предполагается, что VEGF поддерживает целостность эндотелия и может регулировать проницаемость капилляров.

Система коагуляции также является медиатором повреждений клубочка. При гломерулонефритах в клубочке часто содержится фибрин, который может просачиваться в пространство капсулы Боумена и стимулировать пролиферацию париетальных клеток (т.е. формирование полулуний). Отложение фибрина происходит в основном из-за стимуляции прокоагулянтной активности макрофагов. Ингибитор активатора плазминогена типа 1 усиливает тромбоз и фиброз путем ингибирования процесса разрушения фибрина и матриксных белков.

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Итак, мы рассмотрели иммунные механизмы и медиаторы повреждений клубочков. Исход этих повреждений зависит от ряда факторов: тяжести повреждения, природы и персистенции антигена, иммунного статуса, возраста и генетической предрасположенности.

Давно известно, что при снижении СКФ до 30–50% нормы заболевание прогрессирует с относительно постоянной скоростью до терминальной стадии хронической болезни почек независимо от причины и активности болезни. Вторичные факторы, которые влияют на прогрессирование болезни почек, имеют большое клиническое значение, т.к. терапевтическое воздействие на эти факторы может отсрочить или даже исключить необходимость диализа и трансплантации почек.

Двумя важнейшими гистологическими процессами, характеризующими прогрессирование болезни почек, являются *фокальный сегментарный гломерулосклероз* и *тубулоинтерстициальный фиброз*. Рассмотрим их по отдельности [18–20].

Фокальный сегментарный гломерулосклероз. У больных с этим вторичным поражением почек развивается протеинурия, даже если первичная патология не сопровождалась повреждением клубочков. Считается, что гломерулосклероз — это процесс адаптации при болезни почек, происходящий в относительно неизменных клубочках [19, 21].

Эта гипотеза была предложена после экспериментов на крысах, подвергнутых субтотальной нефрэктомии. *Компенсаторная гипертрофия* оставшихся клубочков позволяла какое-то время поддерживать функцию почек, но вскоре развивались протеинурия и сегментарный гломерулосклероз, а в итоге — тотальный гломерулосклероз и уремия. Гипертрофия клубочков приводила к *нарушению гемодинамики*, включая увеличение кровотока в клубочках, повышение фильтрационного и транскапиллярного давления (внутриклубочковую гипертензию), и *развитию системной гипертензии*. Последовательность событий (рис. 20.8), приводящих к развитию гломерулосклероза, включает повреждение эндотелия и эпителия, повышение проницаемости клубочка для белков и накопление их в мезангии. Это сопровождается пролиферацией мезангиальных клеток, макрофагальной инфильтрацией, повышением накопления ВКМ, сегментарным и тотальным гломерулосклерозом. На фоне дальнейших компенсаторных изменений уменьшается количество функционирующих нефронов, и возникает порочный круг прогрессирования гломерулосклероза. В индукции гломерулосклероза определенную роль играют большинство медиаторов хронического воспаления и фиброза, особенно TGF-β. В настоящее время наиболее удачный способ предотвращения прогрессирования гломерулосклероза — использование ингибиторов РААС, которые не только снижают внутриклубочковую гипертензию, но и напрямую влияют на механизмы ее развития (*см.* ранее) [21]. Важно отметить, что эти препараты

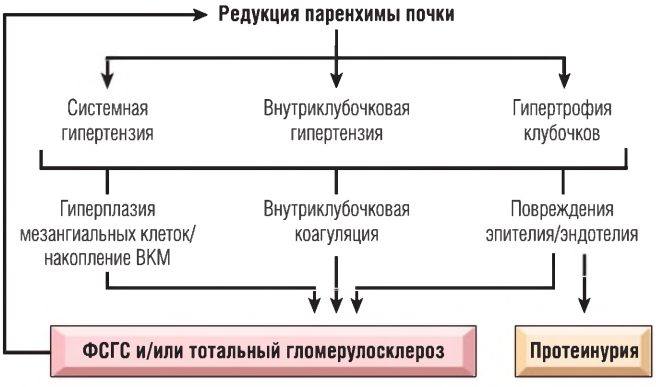


РИС. 20.8 Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ассоциированный с атрофией паренхимы. Компенсаторная гипертрофия клубочков и внутриклубочковая гипертензия, как и системная гипертензия, приводят к повреждению эпителия и эндотелия, вызывая протеинурию. Реактивные изменения мезангия — пролиферация мезангиальных клеток, накопление внеклеточного матрикса (ВКМ) — и внутриклубочковая коагуляция приводят к гломерулосклерозу, что проявляется дальнейшим ухудшением функции почки и прогрессированием гломерулосклероза.

тормозят прогрессирование гломерулосклероза как в эксперименте, так и в клинике [20].

ФСГС усугубляется неспособностью зрелых подоцитов к пролиферации в ответ на повреждение почечных структур. При тяжелом повреждении происходит утрата этих клеток. Это нарушает способность оставшихся подоцитов поддерживать функцию фильтрационного барьера, т.к. их количество уже не способно покрыть всю площадь ВКМ. Эти процессы способны изменить структуру капиллярной стенки, нарушить фильтрационную функцию клубочка и привести к дилатации петель капилляра из-за перепада давления по разные стороны его стенки. Контакт дилатированной петли капилляра с капсулой клубочка приводит к их сращению и в конечном итоге к склерозу [22].

Тубулоинтерстициальный фиброз. Тубулоинтерстициальные повреждения, проявляющиеся повреждением канальцев и воспалительной инфильтрацией интерстиция, могут сопровождать многие формы острого и хронического гломерулонефрита. Тубулоинтерстициальный фиброз развивается при заболеваниях как иммунной, так и неиммунной природы, например при диабетической нефропатии. Действительно, снижение функции почек чаще коррелирует с тубулоинтерстициальными повреждениями, чем с гломерулярными [18]. Причиной тубулоинтерстициальных повреждений могут быть ишемия нисходящего отдела нефрона из-за склероза клубочка, острого или хронического воспаления в прилегающем интерстиции, нарушения или прекращения перитубулярного капиллярного кровотока. Современные исследования показали зависимость функции и структуры эпителия канальцев от степени *протеинурии* [23]. На основе проведенных экспериментов и исследований *in vitro* была выдвинута гипотеза, что протеинурия приводит к *прямому повреждению эпителия канальцев*. Активированные эпителиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии и вырабатывают провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, способствующие развитию интерстициального фиброза. К белкам, которые могут вызвать прямое повреждение, относят цитокины, компоненты системы комплемента, трансферрин, Ig, метаболиты липидов, окисленные белки плазмы.

В табл. 20.5 приведены основные клинические и патоморфологические характеристики наиболее распространенных форм первичных болезней почек.

НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Для большинства болезней, проявляющихся нефритическим синдромом, характерно *воспаление клубочка*. У пациента обычно выявляют гематурию, азотемию, олигурию, слабо или умеренно выраженную гипертензию. Часто наблюдаются протеинурия и отеки, но эти симптомы не столь выражены, как при нефротическом синдроме (*см.* далее). Острый нефритический синдром может развиться при многих системных заболеваниях, например СКВ и микроскопическом полиангиите. Однако данный синдром наиболее типичен для острого пролиферативного гломерулонефрита и является важным компонентом БПГН (*см.* далее).

Острый пролиферативный гломерулонефрит

Острый пролиферативный гломерулонефрит гистологически характеризуется диффузной пролиферацией клеток клубочка, сопровождающейся инфильтрацией лейкоцитами. Эти изменения обусловлены циркулирующими иммунными комплексами. Пусковым фактором может быть экзогенный или эндогенный антиген. Примером экзогенного антиген-индуцированного острого пролиферативного гломерулонефрита является *постинфекционный гломерулонефрит*, а эндогенного — *волчаночный гломерулонефрит* (*см.* главу 6). Наиболее распространен постстрептококковый гломерулонефрит, но возбудителем острого пролиферативного гломерулонефрита может быть и другой микроорганизм.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит

В США частота стрептококкового постинфекционного гломерулонефрита снизилась, однако в мире это заболевание остается широко распространенным [24]. Обычно оно манифестирует через 1–4 нед после перенесенной стрептококковой инфекции глотки (ангины) или кожи (импетиго). Инфекции кожи часто ассоциируются с высокой плотностью населения и низким уровнем гигиены. Чаще всего стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит наблюдается у детей в возрасте 6–10 лет, но может поражать и взрослых.

Этиология и патогенез. Нефритогенными являются только определенные штаммы β-гемолитического стрептококка группы А. Более 90% случаев заболевания обусловлены типами штаммов 12, 4 и 1, имеющими в составе клеточной стенки специфический М-белок.

Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит является иммуноопосредованным заболеванием. Латентный период между инфицированием и манифестацией соответствует сроку, необходимому для выработки антител и формирования иммунных комплексов. У большинства пациентов отмечают высокие титры антистрептококковых антител, активацию и повышенное расходование компонентов системы комплемента, что снижает уровни компонентов системы комплемента в сыворотке крови. В клубочках выявляются гранулярные депозиты иммунных комплексов, что подтверждает иммуноопосредованную природу заболевания. До сих пор не выявлен антигенный компонент стрептококка, запускающий иммунную реакцию. В поврежденных клубочках обнаруживают разные *положительно заряженные белки*, включая нефрит-ассоциированный стрептококковый рецептор плазмина (NAPlr), характерные для нефритогенных штаммов стрептококков. По другим данным, основными антигенными детерминантами являются экзотоксин В пиогенного стрептококка (SpeB) и его профермент (zSpeB) — другой белок, выполняющий роль рецептора плазмина [25]. При этом неизвестно, осаждаются ли эти антигены на БМК или входят в состав иммунных комплексов либо представляют собой и то и другое. Кроме того, в качестве антигенов рас-

ТАБЛИЦА 20.5 Основные клинические и патоморфологические характеристики первичных болезней почек

Заболевание	Наиболее частые клинические проявления	Патогенез	Нарушения клубочков		
			Световая микроскопия	Иммунофлуоресцентное исследование	Электронная микроскопия
Постинфекционный гломерулонефрит	Нефритический синдром	Иммунные комплексы; циркулирующие или осажденные антигены	Диффузная эндокапиллярная пролиферация; лейкоцитарная инфильтрация	Гранулярные депозиты IgG и C3 в БМК и мезангии	Субэпителиальные депозиты
Синдром Гудпасчера	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	Анти-БМК COL4A3 антиген	Экстракапиллярная пролиферация с формированием полулуний; некроз	Линейные депозиты IgG и C3; фибрин в полулуниях	Депозитов нет; разрушение БМК; фибрин
Хронический гломерулонефрит	Хроническая почечная недостаточность	Варьирует	Гиалиноз клубочков	Гранулярные депозиты или отрицательный результат	—
Мембранозная нефропатия	Нефротический синдром	Иммунные комплексы *in situ*; большинство антигенов неизвестны	Диффузное утолщение стенок капилляров	Гранулярные депозиты IgG и C3; диффузное распределение	Субэпителиальные депозиты
Болезнь минимальных изменений	Нефротическикй синдром	Неизвестен; потеря полианионов клубочков; повреждения подоцитов	Норма; липиды в канальцах	Отрицательный результат	Потеря отростков подоцитов; депозитов нет
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Нефротический синдром; ненефротическая протеинурия	Неизвестен; аблационная нефропатия; фактор плазмы (?); повреждения подоцитов	Фокальный сегментарный склероз и гиалиноз	Очаги IgM + C3	Потеря отростков подоцитов; отслойка эпителия
МПГН типа I	Нефротический/ нефритический синдром	Иммунные комплексы	—	Ig + C3; C1q + C4	Субэндотелиальные депозиты
МПГН типа II	Гематурия; хроническая почечная недостаточность	Аутоантитела; альтернативный путь активации системы комплемента	Пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток капилляров; утолщение БМК; расщепление БМК	C3 ± IgG; нет C1q или C4	Плотные депозиты
Нефропатия IgA	Рецидивирующая гематурия или протеинурия	Неизвестен	Фокальный мезангиопролиферативный гломерулонефрит; расширение мезангия	IgA ± IgG; IgM и C3 в мезангии	Плотные депозиты в мезангии и парамезангии

Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка; МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит.

сматривают и белки БМК, поврежденной ферментами стрептококков.

Морфология. Классический диагностический признак стрептококкового постинфекционного гломерулонефрита — *гиперклеточность клубочка* (рис. 20.9). Гиперклеточность обусловлена: (1) лейкоцитарной инфильтрацией (нейтрофилами и моноцитами); (2) пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток; (3) формированием полулуний при выраженных повреждениях. Пролиферация и лейкоцитарная инфильтрация являются диффузными, т.е. затрагивают весь клубочек. Облитерация просвета капилляров происходит за счет отека эндотелия, пролиферации клеток клубочка и воспалительной инфильтрации. Возможны отек и воспаление стромы, в просвете канальцев часто находятся эритроциты.

При иммунофлуоресцентном исследовании вдоль БМК и в мезангии выявляют гранулярные депозиты IgG, IgM и компонента системы комплемента C3 (*см.* рис. 20.9Г). Депозиты иммунных комплексов обнаруживают практически всегда, они часто фокальные и немногочисленные. Типичными находками при электронной микроскопии являются субэпителиальные депозиты (дискретные аморфные электронно-плотные депозиты на эпителиальной стороне мембраны), похожие на горб (*см.* рис. 20.9В). Вероятно, депозиты на поверхности эпителиальных клеток состоят из комплексов антиген–

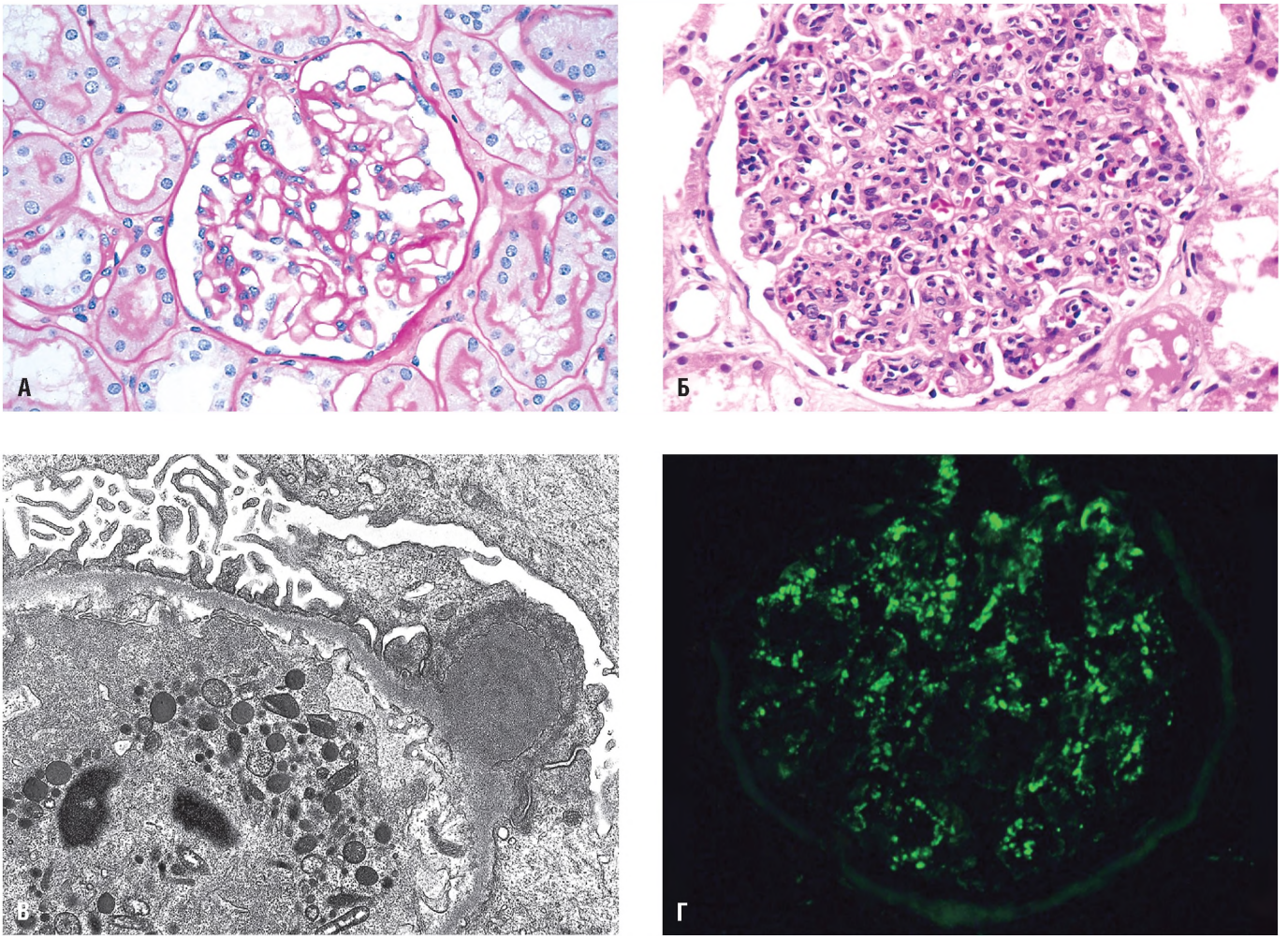


РИС. 20.9 Острый пролиферативный гломерулонефрит. **(А)** Нормальный клубочек. **(Б)** Гиперклеточность клубочка, обусловленная лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией стромальных клеток. **(В)** Типичный субэпителиальный депозит, похожий на горб, и нейтрофил в просвете клубочка. **(Г)** При иммунофлуоресцентном исследовании выявляют крупные очаговые гранулярные депозиты белка С3, формирующие субэпителиальные депозиты [предоставлено Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — A–B; D. J. Kowaleska, University of Washington, Seattle, WA — Г].

антитело. Часто выявляют субэндотелиальные и внутримембранные депозиты, иногда — мезангиальные.

Клинические признаки. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей обычно манифестирует через 1–2 нед после перенесенного заболевания верхних дыхательных путей: остро развивается недомогание, повышается температура, появляются тошнота, олигурия, гематурия. У таких пациентов выявляют в моче эритроциты и небольшую протеинурию (обычно менее 1 г/сут). Также наблюдаются периорбитальный отек, слабая или умеренная степень гипертензии. У взрослых манифестация заболевания чаще бывает атипичной и проявляется внезапной гипертензией или отеками, часто с подъемом уровня мочевины в крови. Во время эпидемий, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка, гломерулонефрит может протекать бессимптомно, выявляют его только при исследовании мочи на микрогематурию. Важными лабораторными показателями являются повышение титра антистрептококковых антител и снижение в сыворотке крови уровня С3 и других компонентов системы комплемента.

Более 95% заболевших детей полностью выздоравливают после консервативного лечения, направленного на коррекцию водно-солевого баланса. У небольшого количества детей (менее 1%) развиваются тяжелая олигурия и БПГН (*см.* далее). В некоторых случаях наблюдается медленное прогрессирование процесса вплоть до хронического гломерулонефрита с рецидивами или без них. Длительная и персистирующая тяжелая протеинурия и нарушение СКФ являются предикторами неблагоприятного исхода.

У взрослых заболевание протекает менее доброкачественно. Несмотря на благоприятный прогноз при эпидемиях, только в ≈ 60% спорадических случаев наблюдается быстрое выздоровление. В остальных случаях поврежденные клубочки быстро не восстанавливаются, что приводит к стойкой протеинурии, гематурии и гипертензии. Только некоторые такие больные выздоравливают, у других развивается хронический гломерулонефрит или БПГН.

Постинфекционный нестрептококковый гломерулонефрит

Постинфекционный нестрептококковый гломерулонефрит может развиваться спорадически при других инфекционных заболеваниях, включая бактериальные (например, стафилококковый эндокардит, пневмококковая пневмония, менингококцемия), вирусные (гепатит В, гепатит С, эпидемический паротит, ВИЧ, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз), паразитарные (малярия, токсоплазмоз). При иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты и субэпителиальные депозиты, характерные для иммуноопосредованного гломерулонефрита.

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

БПГН ассоциируется с тяжелыми повреждениями клубочка и не является специфическим этиологическим видом гломерулонефрита. Клинически данное заболевание характеризуется быстропрогрессирующим снижением функции почек с выраженной олигурией и признаками нефритического синдрома. БПГН в отсутствие лечения приводит к почечной недостаточности и к летальному исходу в течение 1 мес. Наиболее характерный гистологический признак этого заболевания — наличие полулуний в большинстве клубочков (поэтому БПГН также называют *гломерулонефритом с полулуниями*). БПГН развивается в результате пролиферации эпителия капсулы Боумена и инфильтрации моноцитами и макрофагами.

Классификация и патогенез. БПГН может быть обусловлен различными заболеваниями, одни поражают только почки, другие — весь организм. В настоящее время нет единого объяснения всем случаям заболевания, однако известно, что чаще всего БПГН является иммуноопосредованным заболеванием. На основании иммунологических данных выделяют 3 типа БПГН (табл. 20.6), каждый тип БПГН ассоциируется с конкретным заболеванием или является идиопатическим.

Тип I БПГН вызван антителами к компонентам БМК. При данном типе гломерулонефрита во время иммунофлуоресцентного исследования обнаруживают в БМК линейное распределение депозитов IgG и, во многих случаях, компонента системы комплемента C3 [26]. У некоторых пациентов происходит перекрестная иммунная реакция антител к компонентам БМК с антигенами базальной мембраны альвеол, что обусловливает развитие синдрома Гудпасчера (легочное кровотечение и почечная недостаточность). В этом случае, как правило, назначают терапию, подавляющую аутоиммунную реакцию, и проводят плазмаферез для удаления циркулирующих патогенных антител.

Антиген Гудпасчера — пептид, входящий в состав неколлагеновой части α_3-цепи коллагена типа IV [5]. В большинстве случаев пусковой фактор формирования антител неизвестен. В некоторых случаях были отмечены действие вирусов, контакт с гидрокарбонатными растворителями (компонентами косметических препаратов и красок), прием различных лекарств или наличие злокачественной опухоли. Кроме этого, среди заболевших преобладали пациенты с определенными подтипами HLA и гаплотипами (например, HLA-DRB1), что подтверждало генетическую предрасположенность к аутоиммунным процессам [27].

ТАБЛИЦА 20.6 Типы быстропрогрессирующего гломерулонефрита

Тип I (антитела к компонентам БМК)
Повреждения ограничены почками
Синдром Гудпасчера
Тип II (отложение иммунных комплексов)
Идиопатический гломерулонефрит
Постинфекционный гломерулонефрит
Волчаночный гломерулонефрит
Пурпура Шенлейна–Геноха, нефропатия IgA
Другие заболевания
Тип III (малоиммунный)
ANCA-ассоциированный гломерулонефрит
Идиопатический гломерулонефрит
Гранулематоз Вегенера
Микроскопический полиангиит

ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Ig — иммуноглобулин; БМК — базальная мембрана клубочка.

Тип II обусловлен отложением иммунных комплексов и может быть осложнением любого варианта иммуноопосредованного гломерулонефрита, в т.ч. пролиферативного постинфекционного гломерулонефрита, волчаночного гломерулонефрита, нефропатии IgA, пурпуры Шенлейна–Геноха. Во всех перечисленных случаях при иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты иммунных комплексов. При этом типе БПГН формируются полулуния, что часто сопровождается пролиферацией клеток клубочка. В большинстве случаев плазмаферез у таких больных оказывается неэффективным. Им необходимо лечение первичного заболевания.

Тип III — малоиммунный, для него типично отсутствие антител к компонентам БМК или иммунных комплексов при иммунофлуоресцентном исследовании и электронной микроскопии. У большинства пациентов с этим типом БПГН выявляют циркулирующие p-ANCA и c-ANCA (*см.* главу 11), обусловливающие перинуклеарное или цитоплазматическое окрашивание при иммунофлуоресцентном исследовании соответственно и играющие определенную роль в патогенезе васкулитов (описаны системные васкулиты, например гранулематоз Вегенера или микроскопический полиангиит, в некоторых случаях БПГН типа III). Во многих наблюдениях БПГН типа III является самостоятельным заболеванием, тогда его относят к *идиопатическому гломерулонефриту*. Более чем у 90% таких пациентов в сыворотке крови обнаруживают p-ANCA или c-ANCA [26]. Наличие циркулирующих ANCA при идиопатическом БПГН типа III и БПГН типа III в рамках системного васкулита, а также сходные патоморфологические изменения позволяют предположить общность патогенеза этих состояний. Согласно

этой точке зрения все случаи БПГН типа III являются проявлением васкулитов мелких сосудов или полиангиитов, поражающих капилляры клубочков либо перитубулярные капилляры (при идиопатическом БПГН типа III поражаются только перитубулярные капилляры). На основании этого БПГН типа III, являющийся проявлением системных васкулитов, и идиопатический БПГН типа III рассматривают в рамках одной группы васкулитов, соответственно теряется разница в клиническом подходе к ним.

ANCA — высокочувствительный диагностический маркер БПГН типа III, однако роль этих антител как непосредственной причины данного заболевания пока не доказана. Недавние исследования на мышах продемонстрировали патогенетический потенциал ANCA и показали, что введение антител к миелопероксидазе (мишени большинства p-ANCA) провоцирует развитие БПГН типа III [28].

Следует отметить, что все типы БПГН ассоциируются с конкретными почечными или внепочечными заболеваниями, однако во многих случаях (≈ 50%) патология является идиопатической. Среди всех пациентов ≈ 20% страдают БПГН типа I без вовлечения легких, ≈ 25% — БПГН типа II, ≈ 55% — БПГН типа III. При всех типах БПГН наблюдаются тяжелые повреждения почечных клубочков.

Морфология. При макроскопическом исследовании почки увеличены, бледного цвета, часто с петехиальными кровоизлияниями на кортикальной поверхности. В зависимости от причин заболевания в клубочках могут быть очаги некроза и диффузная или фокальная пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, однако главный гистологический признак — наличие полулуний (рис. 20.10). Полулуния формируются в результате пролиферации париетального слоя эпителия и миграции моноцитов и макрофагов в мочевое пространство, где могут встречаться также нейтрофилы и лимфоциты. В итоге полулуния полностью заполняют мочевое пространство и начинают сдавливать клубочек. Между слоями клеток в полулуниях часто можно видеть нити фибрина. Выход фибриногена в пространство капсулы Боумена и превращение в фибрин являются важным этапом формирования полулуний. В случае БПГН типа II при иммунофлуоресцентном исследовании выявляют гранулярные депозиты, а при электронной микроскопии — скрытые депозиты иммунных комплексов. В случае синдрома Гудпасчера при исследовании с антителами к Ig и системе комплемента отмечают линейные депозиты. При БПГН типа III депозитов иммунных комплексов мало или они отсутствуют. В зависимости от типа нарушений в БМК могут присутствовать разрывы (рис. 20.11), что при тяжелом поражении приводит к выходу лейкоцитов, белков и медиаторов воспаления в мочевое пространство, где они совместно провоцируют формирование полулуний. Через некоторое время полулуния склерозируются, но в случае раннего «агрессивного» лечения возможно восстановление строения клубочка до нормы.

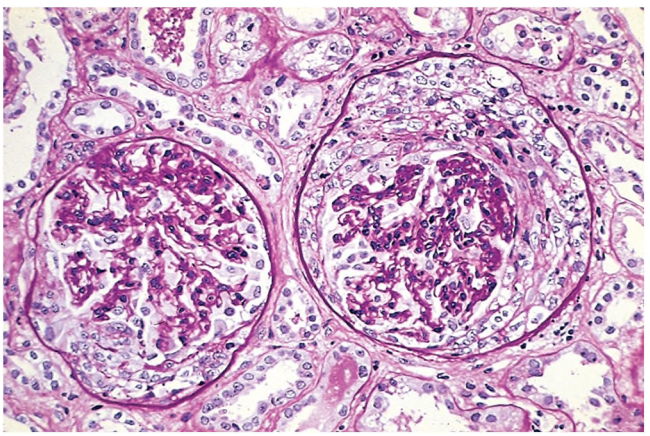


РИС. 20.10 Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (PAS-реакция). Сдавленные клубочки за счет формирования полулуний и лейкоцитарной инфильтрации капсулы Боумена [предоставлено Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX].

Клинические признаки. Все типы БПГН проявляются гематурией, умеренной протеинурией, иногда приводящей к нефротическому синдрому, а также гипертензией разной степени и отеками. При синдроме Гудпасчера наблюдается рецидивирующее кровохарканье или угрожающее жизни легочное кровотечение. В диагностике специфических типов БПГН важную роль играет серологическое исследование для выявления антител к БМК, антиядерных антител и ANCA. Несмотря на то что более легкие повреждения клубочков могут регрессировать, поражение почек обычно быстро прогрессирует, и в течение недель развивается выраженная олигурия. При синдроме Гудпасчера восстановлению функции почек может способствовать интенсивный плазмаферез (с обменом плазмы) в сочетании с терапией кортикостероидами и цитотоксическими препаратами. Подобная тактика лечения позволяет купировать и легочные кровотечения, и почечную недостаточность. При БПГН других типов также

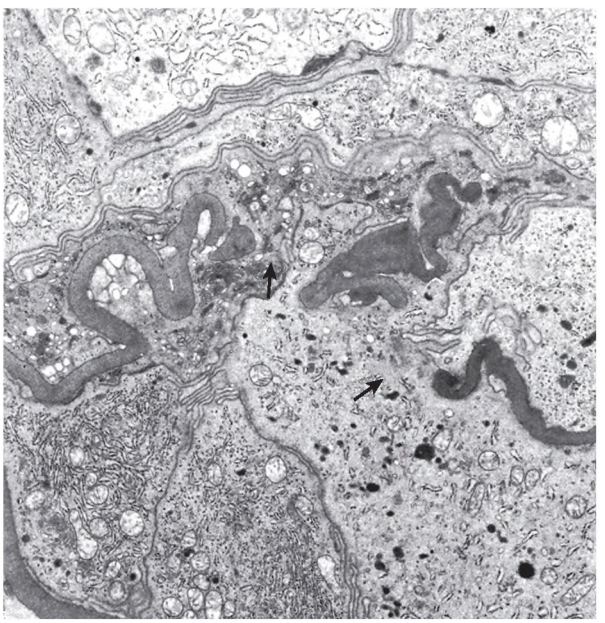


РИС. 20.11 Быстропрогрессирующий гломерулонефрит. Типичная складчатость БМК с разрывами (*стрелки*) (электронная микроскопия).

ээффективна кортикостероидная и цитостатическая терапия. Независимо от проводимой терапии, особенно при выявлении заболевания на поздней стадии, некоторым пациентам может понадобиться постоянный диализ или трансплантация почки.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определенные заболевания почек с повреждением клубочков почти всегда сопровождаются нефротическим синдромом. Развитие этого синдрома могут обусловливать многие гломерулопатии, рассмотренные в этой главе. Перед описанием основных заболеваний, ассоциированных с нефротическим синдромом, коротко остановимся на его патофизиологии и причинах.

Патофизиология. Признаки нефротического синдрома:

- массивная протеинурия — потеря белка в количестве 3,5 г/сут или более (у детей этот показатель меньше);
- гипоальбуминемия — уровень альбумина в плазме менее 3 г/дл;
- генерализованные отеки;
- гиперлипидемия и липидурия.

Эти проявления нефротического синдрома тесно связаны друг с другом. Пусковым фактором является повреждение стенки капилляров клубочка, что приводит к повышению проницаемости капилляров для белков плазмы. Стенка капилляра клубочка с ее эндотелием, БМК и висцеральными эпителиальными клетками является электромеханическим фильтрационным барьером, через который в норме проходит только плазма. Нарушение фильтрационной функции, обусловленное как структурными, так и физико-химическими изменениями, сопровождается увеличением выхода белков из плазмы в мочевое пространство, приводя к массивной протеинурии.

Из-за значительной протеинурии в связи с превышением синтетических возможностей печени развивается гипоальбуминемия и меняется отношение альбумин/глобулин в сыворотке крови. Усугубляет гипоальбуминемию увеличение катаболизма фильтрующегося в почках альбумина. Генерализованные отеки, в свою очередь, являются следствием снижения коллоидно-осмотического давления крови, приводящего к накоплению жидкости в мягких тканях. При этом происходит задержка натрия и воды в организме, что усиливает отеки (*см.* главу 4). По-видимому, это связано с несколькими факторами: (1) компенсаторной секрецией альдостерона в ответ на увеличение секреции ренина из-за гиповолемии; (2) стимуляцией симпатической нервной системы; (3) снижением секреции предсердного натрийуретического пептида. Отеки наиболее выражены в периорбитальных областях, на ягодицах и нижних конечностях. При надавливании на отечные участки остается характерное вдавление. Отеки могут быть массивными и сопровождаться плевральным выпотом и асцитом.

При протеинурии происходит потеря преимущественно альбумина, хотя при некоторых заболеваниях также возможна экскреция глобулина. Соотношение низко- и высокомолекулярных белков в моче в разных случаях нефротического синдрома — показатель *селективности* протеинурии. При *высокоселективной протеинурии* в моче присутствуют низкомолекулярные белки (альбумин — 70 кДа, трансферрин — 76 кДа), при *низкоселективной протеинурии* помимо низкомолекулярных белков присутствуют также высокомолекулярные белки (например, глобулины).

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме имеет смешанный генез. У большинства пациентов с нефротическим синдромом отмечают повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, липопротеина (а) и аполипопротеина, у некоторых пациентов снижен уровень липопротеина высокой плотности. Эти нарушения могут быть отчасти обусловлены повышенным синтезом липопротеинов в печени, аномальным транспортом циркулирующих липидных комплексов и снижением катаболизма. Гиперлипидемию сопровождает *липидурия*, т.к. липопротеины также проникают через стенку капилляра клубочка. В моче липиды присутствуют как в чистом виде, так и в виде *овальных жировых телец*, формирующихся из-за резорбции жиров эпителием проксимальных канальцев и последующей десквамации этих клеток в просвет канальцев.

Пациенты с нефротическим синдромом подвержены *инфекционным заболеваниям*, особенно стафилококковым и пневмококковым, что обусловлено потерей Ig с мочой. В связи с вымыванием из организма эндогенных антикоагулянтов (например, антитромбина III) и антиплазминов, при нефротическом синдроме часто наблюдают тромботические и тромбоэмболические осложнения. Тромбоз почечной вены, ранее ошибочно рассматривавшийся как причина нефротического синдрома, является наиболее частым последствием этого гиперкоагуляционного состояния, особенно у пациентов с мембранозной нефропатией (*см.* далее).

Причины. Относительная частота причин нефротического синдрома варьирует в зависимости от возраста пациента и региона его проживания. Например, большинство случаев нефротического синдрома в Северной Америке среди детей моложе 17 лет обусловлено первичным поражением почек; у взрослых, напротив, нефротический синдром часто ассоциируется с системными заболеваниями. В табл. 20.7 приведены данные нескольких исследований, в которых оценивали причины нефротического синдрома. Наиболее частыми системными причинами нефротического синдрома являются сахарный диабет, амилоидоз и СКВ. Наиболее важные первичные повреждения клубочков — мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений и ФСГС. В Северной Америке мембранозная нефропатия наиболее распространена среди детей, болезнь минимальных изменений — среди взрослых среднего возраста, ФСГС одинаково часто встречается во всех возрастных группах [29]. Эти три заболевания будут рассмотрены далее отдельно. Другие поражения почек (различные пролиферативные гломерулонефриты, в т.ч. МПГН) часто имеют смешанные нефротические и нефритические симптомы.

ТАБЛИЦА 20.7 Причины нефротического синдрома

Причина	Частота (%)* Дети	Взрослые
Первичные гломерулярные болезни		
Мембранозная нефропатия	5	30
Болезнь минимальных изменений	65	10
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	10	35
Мембранопролиферативный гломерулонефрит†	10	10
Другие пролиферативные гломерулонефриты (фокальный, «чисто мезангиальный», нефропатия IgA)†	10	15
Системные болезни		
Сахарный диабет		
Амилоидоз		
Системная красная волчанка		
Лекарственные препараты (НПВС, пеницилламин, героин)		
Инфекции (малярия, сифилис, гепатит B и C, ВИЧ)		
Злокачественные заболевания (карцинома, лимфома)		
Другие (аллергия на укусы пчел, наследственный гломерулонефрит)		

* У детей в 95% случаев нефротический синдром наблюдается на фоне первичных гломерулонефритов, у взрослых — в 60%. Остальные случаи нефротического синдрома наблюдаются на фоне системных заболеваний.

† Мембранопролиферативный и другие пролиферативные гломерулонефриты могут проявляться сочетанием нефротического и нефритического синдромов.

Ig — иммуноглобулин; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия часто является причиной нефротического синдрома у взрослых. Она характеризуется диффузным утолщением стенки капилляров клубочка из-за накопления вдоль субэпителиальной стороны базальной мембраны электронно-плотного вещества, содержащего компоненты Ig, [30].

Мембранозную нефропатию выявляют при многих системных заболеваниях и этиологических факторах. В этом случае мембранозная нефропатия является вторичной. Наиболее важными этиологическими факторами являются:

- *лекарственные средства* (пеницилламины, каптоприл, препараты золота, НПВС). У 1–7% пациентов, страдающих ревматоидным артритом и принимающих пеницилламин или препараты золота (в настоящее время данные препараты назначают редко), развивается мембранозная нефропатия. НПВС могут также спровоцировать болезнь минимальных изменений (*см.* далее);
- *злокачественные опухоли*, особенно карциномы легкого, толстой кишки и меланома. По данным ряда исследований злокачественные опухоли выявляют у 5–10% больных, страдающих мембранозной нефропатией [31];
- *системная красная волчанка*. При СКВ около 10–15% гломерулонефритов являются мембранозными;
- *инфекции* (гепатит B, гепатит C, сифилис, шистосомоз, малярия);
- *другие аутоиммунные нарушения*, например тиреоидиты.

В ≈ 85% случаев мембранозная нефропатия является идиопатической.

Патогенез. Мембранозная нефропатия — это хроническое иммуноопосредованное заболевание. При вторичной мембранозной нефропатии иногда в иммунных комплексах можно обнаружить инициирующий агент. Например, для мембранозной нефропатии на фоне СКВ типично отложение комплексов аутоантиген–антитело. Среди антигенов, входящих в состав депозитов, выявляют экзогенные антигены (например, вирус гепатита B, *T. pallidum*), эндогенные непочечные антигены (например, тиреоглобулин) и эндогенные почечные антигены (например, у новорожденных — нейтральную эндопептидазу, опознаваемую антителами беременной женщины, проникающими через плацентарный барьер, а у взрослых — рецептор фосфолипазы A2) [12].

Характер повреждений аналогичен таковым в экспериментальной модели нефрита Хейманна, который индуцируют антитела к мегалиновому антигенному комплексу. До сих пор неизвестно, присутствует ли аналогичный антиген при идиопатической мембранозной нефропатии у людей. Восприимчивость к развитию нефрита Хейманна у крыс и мембранозной нефропатии у человека связана с локусом MHC, который может влиять на продукцию антител к нефритогенным антигенам. Таким образом, идиопатическую мембранозную нефропатию, как и нефрит Хейманна, считают аутоиммунным заболеванием, связанным с генетическими изменениями и обусловленным, по всей вероятности, антителами к почечным аутоантигенам.

Как стенка сосуда становится проницаемой при мембранозной нефропатии? В клубочке количество нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов невелико, но постоянное присутствие системы комплемента и результаты экспериментальных исследований показывают прямое влияние комплекса C5b–C9 на формирование мембраноатакующего комплекса. Считается, что C5b–C9 активирует эпителиальные и мезангиальные клетки клубочка, при этом стимулируя выделение этими клетками протеаз и оксидантов. В результате данных процессов повреждается стенка капилляров и повышается ее проницаемость для белков плазмы [32].

Морфология. На ранних стадиях заболевания клубочки при световой микроскопии выглядят нормальными или наблюдается равномерное диффузное утолщение стенки капилляров клубочка (рис. 20.12А). При электронной микроскопии отмечают утолщение, обусловленное нерегулярными плотными отложениями иммунных комплексов между базальной мембраной и выстилающими ее эпителиальными клетками, при этом последние теряют свои малые отростки (*см.* рис. 20.12Б, Г). Базальная мембрана, располагаясь между этими депозитами, формирует нерегулярные шипы (эти шипы лучше всего визуализируются при импрегнации серебром: базальная мембрана становится черной, а депозиты остаются неокрашенными). Эти шипы утолщаются, формируют куполообразные выступы и в итоге

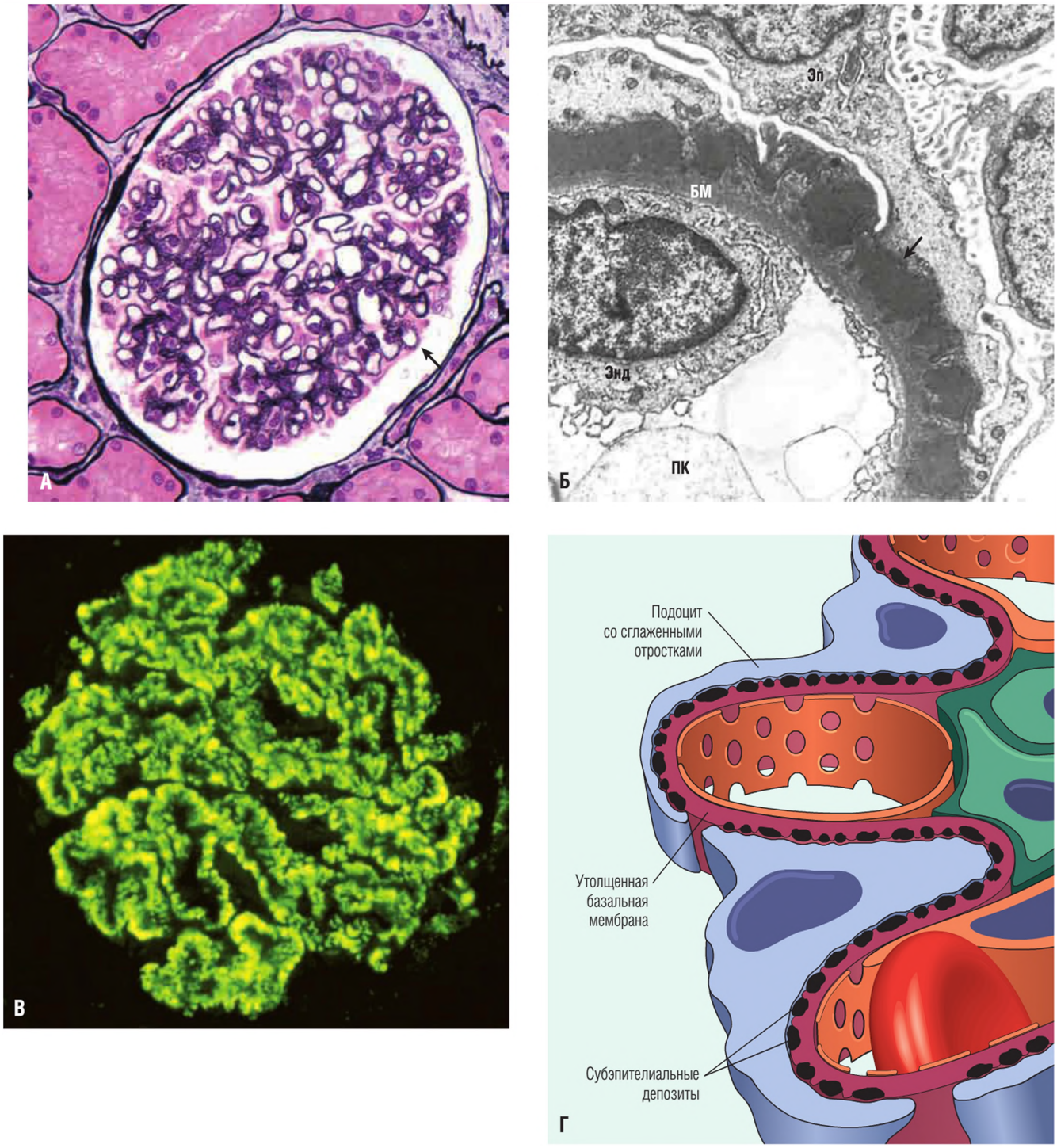


РИС. 20.12 Мембранозная нефропатия. **(А)** При импрегнации серебром отмечают выраженное диффузное утолщение стенки капилляров клубочка без пролиферации клеток. В матриксе — типичные шипы (*стрелка*), образованные в результате выпячивания плотной пластинки базальной мембраны в просвет мочевого пространства вокруг депозитов иммунных комплексов, неаффинных к серебру. **(Б)** Электронная микрофотография субэпителиальных депозитов (*стрелка*) на эпителиальной стороне базальной мембраны (БМ). Обратите внимание на сглаживание отростков подоцитов, покрывающих депозиты. **(В)** Характерные гранулярные депозиты IgG в БМК при иммунофлуоресцентном исследовании. **(Г)** Схема мембранозной нефропатии. ПК — просвет капилляра; Энд — эндотелий; Эп — эпителий [предоставлено Dr. Charles Lassman, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA — А].

покрывают депозиты иммунных комплексов, фиксируя их в неравномерно утолщенной базальной мембране. При иммунофлуоресцентном исследовании в гранулярных депозитах выявляют как IgG (*см.* рис 20.12В), так и компоненты системы комплемента. В исходе заболевания может развиться тотальный склероз клубочка. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев содержат капельки реабсорбированных белков, при этом может наблюдаться выраженная мононуклеарная инфильтрация интерстиция.

Клинические признаки. В большинстве случаев мембранозная нефропатия у практически здоровых людей обычно начинается в виде незаметно развивающегося нефротического синдрома или ненефротической протеинурии (в 15% случаев). В 15–35% случаев могут развиться гематурия и умеренная гипертензия. В первую очередь необходимо исключить вторичное поражение почек (*см.* ранее) и по возможности проводить лечение заболевания, послужившего причиной мембранозной нефропатии (инфекции, злокачественной опухоли или СКВ), либо отменить лекарственный препарат, провоцирующий повреждение почек.

Течение заболевания вариабельно, но в целом стабильное. В отличие от болезни минимальных изменений (*см.* далее) при мембранозной нефропатии протеинурия, как правило, неселективная, поэтому кортикостероидная терапия неэффективна. Прогрессирование заболевания сопровождается нарастающим склерозом клубочков и повышением уровня креатинина в сыворотке крови с развитием почечной недостаточности и гипертензии. Несмотря на наличие протеинурии более чем в 60% наблюдений, лишь у 40% пациентов в итоге развивается почечная недостаточность и только ≈ 10% больных умирают в течение 10 лет в результате ее прогрессирования. Предиктором неблагоприятного исхода является выявление склероза клубочков в биоптате почки. Относительно благоприятный исход и спонтанная регрессия заболевания более характерны для женщин с невысоким (ненефротическим) уровнем протеинурии. Оценить эффективность кортикостероидов и других иммуносупрессоров в контроле протеинурии и прогрессирования болезни затруднительно из-за ее вариабельного течения.

Болезнь минимальных изменений

Болезнь минимальных изменений — это относительно доброкачественное заболевание, обусловливающее развитие нефротического синдрома (*см.* табл. 20.7). Для болезни минимальных изменений характерно сглаживание малых отростков подоцитов без видимых изменений клубочка при световой микроскопии. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 6 лет. Болезнь минимальных изменений, как правило, развивается после респираторных инфекций или обычных профилактических прививок. Наиболее важная особенность болезни минимальных изменений — высокая эффективность кортикостероидной терапии [33].

Этиология и патогенез. Отсутствие депозитов иммунных комплексов в клубочках исключает классический иммуноопосредованный механизм, однако некоторые признаки указывают на иммунную природу болезни минимальных изменений [34]: (1) клиническая связь заболевания с респираторными инфекциями и профилактическими прививками; (2) реакция организма на кортикостероидные препараты и/или другую иммуносупрессивную терапию; (3) сочетание с другими атопическими заболеваниями (экземой, ринитом); (4) преобладание у пациентов с этим заболеванием на фоне атопии некоторых гаплотипов системы HLA (свидетельство генетической предрасположенности); (5) повышение частоты заболевания у пациентов с нарушениями Т-клеточного иммунитета, страдающих, например, лимфомой Ходжкина; (6) выявление факторов, индуцирующих протеинурию в плазме или супернатанте лимфоцитов.

Согласно наиболее распространенной теории, при болезни минимальных изменений наблюдается иммунная дисфункция, приводящая к выработке цитокинов, повреждающих висцеральные эпителиальные клетки, что приводит к протеинурии. Исследования на ультраструктурном уровне подтверждают первичное повреждение этих клеток, а в эксперименте показана потеря клубочковых полианионов, что нарушает ионный барьер и может вызвать протеинурию. Неизвестно, как белки проходят через слой эпителиальных клеток стенки капилляра. В качестве возможных вариантов рассматривают: (1) внутриклеточный транспорт через эпителиальные клетки; (2) транспорт через пространство, образующееся под сглаженными малыми отростками подоцитов в месте их контакта с базальной мембраной; (3) просачивание белков в области отслоения эпителиальных клеток от базальной мембраны.

Изучение мутаций некоторых белков подоцитов, например подоцина или нефрина, позволило обосновать другие механизмы повреждения эпителиальных клеток, приводящие к протеинурии и развитию болезни минимальных изменений, ФСГС и сопутствующих состояний (*см.* далее). Эти белки являются компонентами щелевой диафрагмы, и в результате их мутаций развивается нефротический синдром. Данный механизм подтверждает, что структурных изменений подоцитов вполне достаточно для развития существенной протеинурии без иммунного повреждения. Мутации гена нефрина обусловливают наследственную форму врожденного нефротического синдрома с морфологией болезни минимальных изменений (так называемый *финский тип* — аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее распространенное у потомков выходцев из Скандинавии. — *Прим. научн. ред. перев.*) [8].

Морфология. При световой микроскопии клубочки выглядят неповрежденными (рис. 20.13). При электронной микроскопии БМК не изменена, электронно-плотные депозиты отсутствуют, а основные изменения затрагивают подоциты: частичное или полное сглаживание малых отростков подоцитов (*см.* рис. 20.13) и гиперплазия ворсинок; вместо отростков выявляется ободок цитоплазмы, часто с отеком и вакуолизацией. Эти изменения зачастую ошибочно трактуют как слияние отростков подоцитов, в действительности же происходят уплощение, ретракция и отек отростков. Сглаживание отростков подоцитов наблюдается и при других заболеваниях с нефротическим синдромом, в частности при мембранозной нефропатии и диабетической нефропатии. Диагноз «болезнь минимальных изменений» можно поставить только в том случае, если сглаживание малых отростков подоцитов наблюдается на фоне нормального строения клубочков, выявленного при световой микроскопии. После кортикостероидной терапии изменения висцерального слоя эпителия полностью обратимы и удается достичь стойкой ремиссии протеинурии. Из-за реабсорбции липопротеинов, фильтрующихся через поврежденные клубочки (старое название заболевания — *липоидный нефроз*), клетки

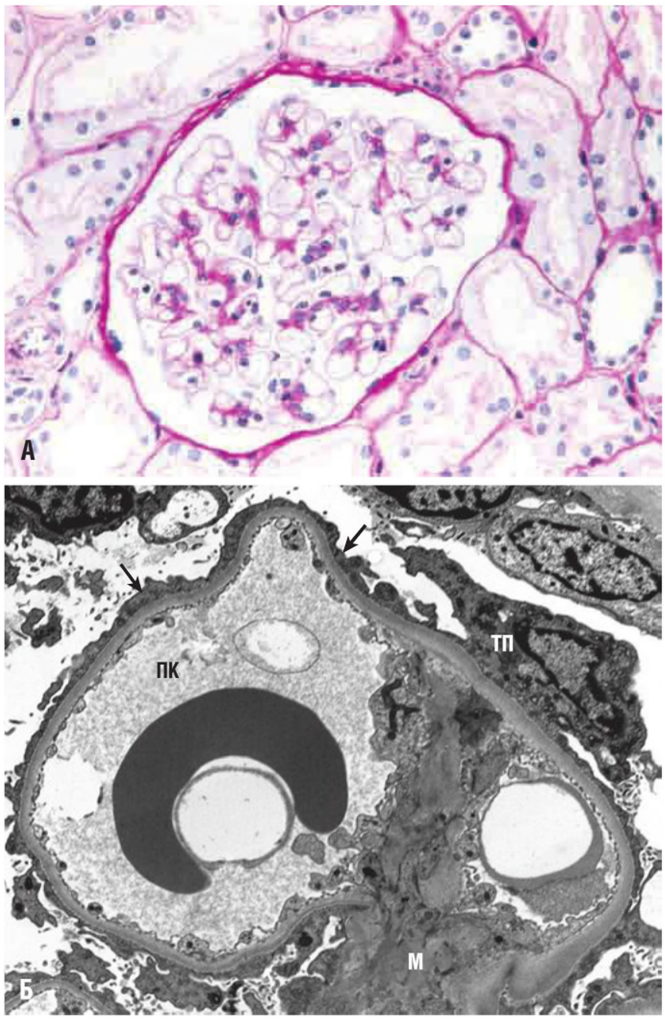


РИС. 20.13 Болезнь минимальных изменений. **(А)** Нормальная базальная мембрана клубочка, пролиферативные изменения отсутствуют (PAS-реакция). **(Б)** Ультраструктурные характеристики болезни минимальных изменений: сглаживание малых отростков подоцитов (*стрелки*) и отсутствие депозитов. М — мезангий; ПК — просвет капилляра; ТП — тело подоцита.

проксимальных канальцев часто нагружены липидами и белками. При иммунофлуоресцентном исследовании депозиты Ig или компоненты системы комплемента не выявляются.

Клинические признаки. Несмотря на выраженную протеинурию, функция почек остается удовлетворительной и гипертензия и гематурия в большинстве случаев не развиваются. Протеинурия обычно высокоселективная, основной фильтруемый белок — альбумин. У большинства (> 90%) детей с болезнью минимальных изменений отмечается быстрый ответ на кортикостероидную терапию. Однако протеинурия может рецидивировать, при этом у некоторых больных может развиться зависимость от кортикостероидов или резистентность к ним. Несмотря на указанные осложнения, отдаленный прогноз заболевания благоприятный, а к пубертатному возрасту излечиваются даже гормонозависимые формы заболевания. Прогноз заболевания у взрослых также благоприятный, несмотря на более слабый эффект терапии.

Было отмечено, что у взрослых болезнь минимальных изменений может сочетаться с лимфомой Ходжкина и с другими лимфомами и лейкемиями. Вторичная болезнь минимальных изменений может развиться на фоне терапии НПВС острого интерстициального нефрита (*см.* далее).

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

Для этой болезни почек характерно поражение некоторых клубочков (отсюда — *фокальный*), при этом в поврежденном клубочке в процесс вовлечены лишь некоторые петли капилляра (отсюда — *сегментарный*). ФСГС клинически часто проявляется нефротическим синдромом или тяжелой протеинурией.

Классификация. ФСГС может быть [35]:

- первичным (*идиопатический ФСГС*);
- сочетающимся с другими состояниями, например ВИЧ (*ВИЧ-ассоциированная нефропатия*), героиновой зависимостью (*героиновая нефропатия*), серповидно-клеточной анемией, выраженным ожирением;
- вторичным склеротическим процессом в исходе фокального гломерулонефрита с массивным некрозом (например, нефропатии IgA);
- следствием адаптации на снижение объема ткани почки (*см.* далее) при прогрессирующей болезни почек (например, рефлюксной и гипертензивной нефропатии) или развиться при односторонней агенезии почек;
- редкой врожденной формой нефротического синдрома, обусловленного мутациями белков щелевой диафрагмы, например подоцина, α-актинина 4 и рецептора потенциал-зависимого кальциевого канала 6 (TRPC6).

Идиопатический ФСГС, по данным многих ретроспективных исследований, обусловливает 10% случаев нефротического синдрома у детей и 35% — у взрослых. Частота ФСГС (первичного и вторичного) возросла, и на сегодняшний день в США ФСГС является самой распространенной причиной нефротического синдрома у взрослых [29], особенно среди выходцев из Латинской Америки и лиц с темным цветом кожи.

Клинические проявления ФСГС отличаются от таковых при болезни минимальных изменений. При ФСГС: (1) выше частота гематурии, сниженной СКФ и гипертензии; (2) протеинурия чаще неселективная; (3) хуже ответ на кортикостероидную терапию; (4) идет прогрессирование до хронической нефропатии (как минимум у 50% пациентов в течение 10 лет развивается терминальная стадия хронической болезни почек).

Патогенез. В настоящее время нет единого ответа на вопрос: идиопатический ФСГС — это самостоятельная нозологическая единица или стадия развития болезни минимальных изменений? Характерная дегенерация и фокальные разрывы висцерального эпителиального слоя являются результатом диффузных изменений эпителиальных клеток, типичных для болезни мини-

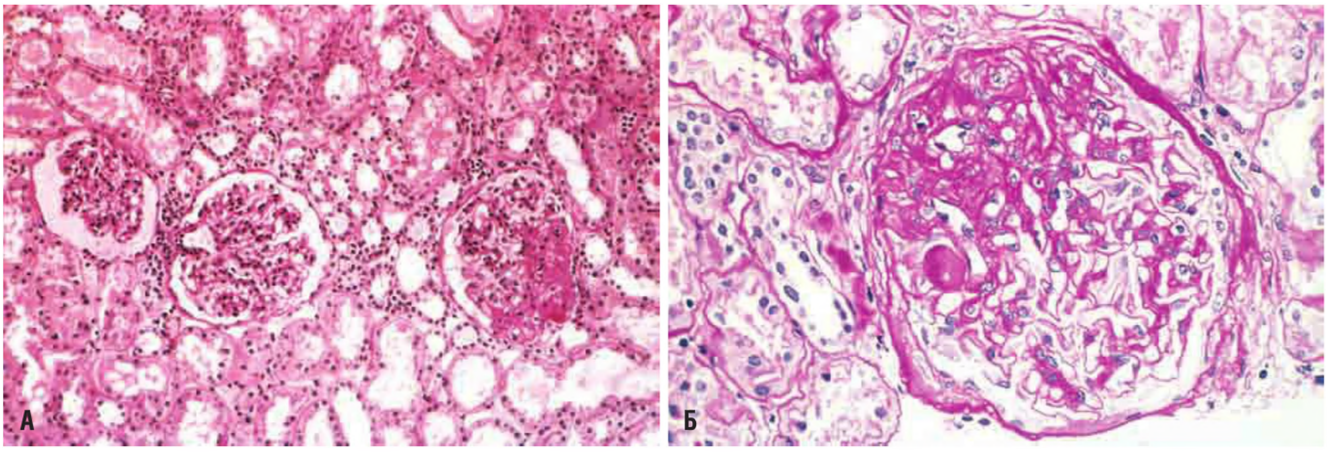


РИС. 20.14 Фокальный сегментарный гломерулосклероз (PAS-реакция). **(А)** При малом увеличении виден сегментарный склероз одного из трех клубочков (*справа*). **(Б)** При большом увеличении в очагах склероза выявляются отложения гиалина и жировые капли (мелкие вакуоли).

мальных изменений. Такие повреждения эпителия патогномоничны для ФСГС и могут быть обусловлены множеством механизмов, включая циркулирующие цитокины и генетически детерминированные дефекты белков щелевой диафрагмы. Склероз и гиалиноз обусловлены осаждением белков плазмы в очагах крайне высокой проницаемости щелевой диафрагмы и накоплением ВКМ. Рецидив протеинурии у некоторых пациентов (иногда через 24 час после трансплантации почки с последующим явным переходом в ФСГС) подтверждает, что причиной повреждения эпителия является циркулирующий фактор, возможно цитокин. Из сыворотки крови этих больных был выделен вызывающий протеинурию фактор с молекулярной массой ≈ 50 кДа, не относящийся к классу Ig, однако более точной информации об этом факторе нет [36].

Морфология. При световой микроскопии выявляют фокальные сегментарные поражения, затрагивающие лишь небольшое количество клубочков. При недостаточном объеме биоптата такие поражения диагностировать трудно (рис. 20.14А). Сначала поражаются клубочки юкстамедуллярной зоны, затем изменения приобретают генерализованный характер. В склерозированных сегментах происходят коллапс петель капилляров, накопление матрикса и сегментарное отложение белков плазмы вдоль стенки капилляра (*гиалиноз*). Гиалиноз может быть настолько выраженным, что происходит окклюзия просвета капилляра. Часто обнаруживают жировые капли (*см.* рис. 20.14Б) и пенистые клетки. Клубочки, которые не имеют сегментарных поражений, при световой микроскопии обычно выглядят неизмененными, однако возможно накопление мезангиального матрикса.

При электронной микроскопии выявляют диффузное сглаживание малых отростков подоцитов (в склерозированных и в несклерозированных областях клубочка). При этом происходит очаговое отслоение эпителиальных клеток и оголение базальной мембраны. При иммунофлуоресцентном исследовании в очагах склероза и/или мезангии можно выявить IgM и компонент системы комплемента C3. Помимо фокального сегментарного гломерулосклероза возможны выраженный гиалиноз и утолщение стенок приносящих артериол. При прогрессировании заболевания увеличиваются количество склерозированных клубочков и площадь повреждения. Со временем это приводит к тотальному склерозу клубочков с выраженной атрофией канальцев и интерстициальным фиброзом.

Коллаптоидная гломерулопатия (один из морфологических вариантов ФСГС) характеризуется сморщиванием всего клубочка в сочетании с различными типами ФСГС или без них (рис. 20.15). Типичными для коллаптоидной гломерулопатии являются пролиферация и гипертрофия висцеральных эпителиальных клеток клубочка. Повреждение может быть идиопатическим, однако наиболее характерно для ВИЧ-ассоциированной нефропатии. В обоих случаях гломерулопатия сопровождается выраженными повреждениями канальцев с

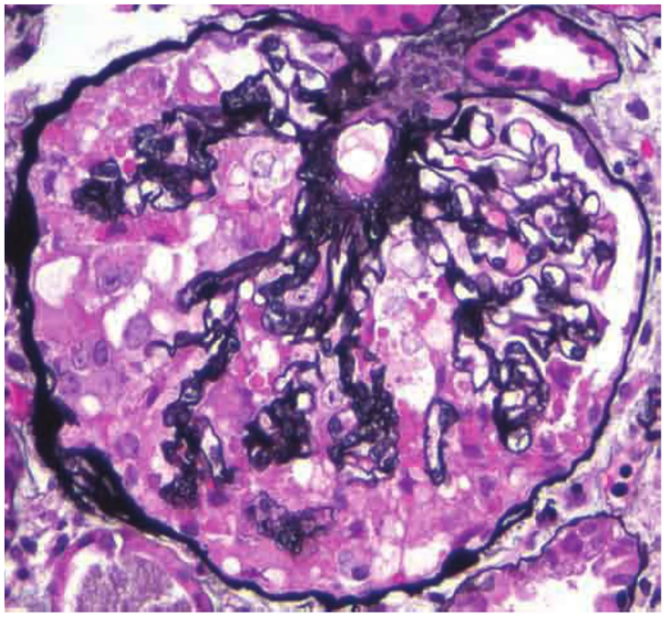


РИС. 20.15 Коллаптоидная гломерулопатия. Сморщивание клубочка, сужение просвета капилляров, пролиферация и отек висцерального слоя эпителия. Подобные изменения обнаруживаются при идиопатической и ВИЧ-ассоциированной нефропатии с помощью метода импрегнации серебром [предоставлено Dr. Jolanta Kowalewska, University of Washington, Seattle, WA].

формированием микрокист. Прогноз при таком ФСГС чрезвычайно неблагоприятный [37, 38].

Изучение генетических основ некоторых вариантов ФСГС и других причин нефротического синдрома позволило расширить представления о патогенезе протеинурии и разработать новые методы диагностики и прогнозирования исхода у пациентов с ФСГС. Первым был идентифицирован ген *NPHS1*, который расположен на хромосоме 19q13 и кодирует белок *нефрин* (*см.* рис. 20.3) [8]. Некоторые мутации гена *NPHS1* приводят к развитию *врожденного нефротического синдрома финского типа*, проявляющегося гломерулопатией, подобной болезни минимальных изменений, с выраженным сглаживанием отростков подоцитов. Анализ гена *NPHS1* позволяет пренатально диагностировать врожденный нефротический синдром.

В результате мутаций гена *NPHS2*, который расположен на хромосоме 1q25–q31 и кодирует синтез белка *подоцина*, локализующегося в щелевой диафрагме, развивается аутосомно-рецессивный ФСГС. Мутации *NPHS2* в ≈ 30% случаев обусловливают развитие у детей резистентного к кортикостероидной терапии нефротического синдрома [8, 39]. У больных детей обычно наблюдаются признаки ФСГС.

Мутации гена, кодирующего актинсвязывающий белок α-актинин 4, обусловливают развитие аутосомно-доминантного ФСГС, протекающего вначале без выраженных клинических симптомов, но способного быстро приводить к почечной недостаточности [39].

Мутации гена, кодирующего TRPC6, были обнаружены у некоторых взрослых единокровных родственников, заболевших ФСГС. TRPC6 секретируется многими клетками, в т.ч. подоцитами. Патогенные мутации нарушают функцию подоцитов из-за повышения поступления кальция в эти клетки.

Объединяет все перечисленные белки то, что все они расположены в щелевой диафрагме и цитоскелете соседних подоцитов. Их специфические функции и механизмы взаимодействия изучены не полностью, но ясно, что целостность каждого из них необходима для обеспечения нормального функционирования фильтрационного барьера клубочка.

Исследования на мышиной модели позволили установить роль еще одного белка — CD2-ассоциированного белка (CD2AP), который редко обнаруживается у человека и может быть связан с развитием протеинурии [6]. До момента идентификации этих генетических нарушений патогенез некоторых случаев идиопатического нефротического синдрома объясняли другими факторами, приводящими к нарушению проницаемости: взаимодействиями между клетками и между клетками и матриксом, особенно теми, которые опосредованы $\alpha_3\beta_1$-интегринами, дистрогликанами и лиминами. Нарушение этих взаимодействий может привести к потере адгезии подоцита к БМК.

Аблационная нефропатия — вторичный ФСГС, развивающийся как осложнение гломерулярных и негломерулярных заболеваний, которые характеризуются снижением массы функционирующей почечной ткани (особенно при рефлюксной нефропатии и односторонней агенезии почки) и могут приводить к гломерулосклерозу и почечной недостаточности. Патогенез был рассмотрен в этой главе ранее.

Клинические признаки. При идиопатическом ФСГС вероятность спонтанного регресса невелика, а реакция организма на кортикостероидную терапию вариабельная. В целом прогноз у детей лучше, чем у взрослых. Прогрессирование почечной недостаточности происходит с разной скоростью. У ≈ 20% больных наблюдаются необычайно быстрое течение болезни с неконтролируемой массивной протеинурией и развитие почечной недостаточности в течение 2 лет. После трансплантации почки рецидив происходит в 25–50% случаев.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия

ВИЧ-инфекция прямо или опосредованно может приводить к выраженным почечным осложнениям, в т.ч. к острой почечной недостаточности и/или острому интерстициальному нефриту, вызванному инфекцией или лекарственными препаратами, к тромботической микроангиопатии, постинфекционному гломерулонефриту, но чаще всего — к коллаптоидной гломерулопатии [40]. Этот вариант ФСГС развивается у 5–10% ВИЧ-инфицированных пациентов (чаще у лиц с темным цветом кожи). Иногда нефротический синдром предшествует развитию СПИДа. Для морфологической картины при ВИЧ-ассоциированной нефропатии типичны следующие признаки:

- высокая частота коллаптоидной гломерулопатии (*см.* рис. 20.15);
- кистозное расширение канальцев (содержащих белковый материал), а также воспаление и фиброз;
- большое количество тубулоретикулярных включений, выявляемых при электронной микроскопии в клетках эндотелия (эти включения присутствуют также при СКВ). Включения формируются из эндоплазматического ретикулума под воздействием циркулирующего IFN-α и могут служить диагностическим признаком вторичной нефропатии при биопсии, поскольку при идиопатическом ФСГС включения отсутствуют.

В патогенезе ВИЧ-ассоциированной нефропатии и тубулярных повреждений важную роль играет поражение вирусом клеток клубочков и канальцев. Иногда вирус обнаруживают с помощью высокочувствительной ПЦР. Эксперименты на животных показали, что основной причиной повреждения клубочков является экспрессия подоцитами продуктов вирусных генов *vpr* и *nef*. В патогенезе таких повреждений почек могут играть определенную роль изменения системного или локального выделения цитокинов.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Морфологическая картина при МПГН характеризуется повреждением базальной мембраны, пролиферацией клеток клубочка и лейкоцитарной инфильтрацией. Поскольку пролиферирует преимущественно мезан-

гий и вовлекаются в патологический процесс петли капилляров, данное заболевание часто называют *мезангиокапиллярным гломерулонефритом*. МПГН обусловливает 10–20% случаев нефротического синдрома у детей и взрослых. У некоторых пациентов заболевание проявляется только гематурией или незначительной протеинурией, у других наблюдается смешанная картина: нефротический и нефритический синдромы. Как и многие другие гломерулонефриты, МПГН может быть первичным (идиопатическим) или вторичным, обусловленным системными заболеваниями либо другими известными этиологическими агентами [41].

Первичный МПГН

Первичный МПГН подразделяют на 2 типа в зависимости от патоморфологических и ультраструктурных особенностей и характеристик при иммунофлуоресцентном исследовании: МПГН типа I и МПГН типа II (*болезнь плотного осадка*).

Патогенез. В большинстве наблюдений МПГН типа I выявляют иммунные комплексы в клубочке и классический и альтернативный пути активации системы комплемента [42]. Антигены, участвующие в патогенезе первичного МПГН, неизвестны. Во многих случаях это могут быть белковые дериваты вируса гепатита B или C. Белки, вероятно, либо осаждаются после контакта с антигенами при первой контаминации, либо прямо захватываются клубочковыми структурами, либо содержатся в осаждаемых циркулирующих иммунных комплексах. Большинство пациентов с МПГН типа II имеют изменения, которые свидетельствуют об альтернативном пути активации системы комплемента [43]. У этих больных в сыворотке крови снижен уровень компонента C3 при нормальных значениях C1 и C4 (компонентов ранней фазы активации системы комплемента иммунными комплексами). У больных МПГН типа II в сыворотке крови также снижен уровень фактора B и пропердина (компонентов альтернативного пути активации системы комплемента). В клубочках накапливаются C3 и пропердин, IgG отсутствует. Напомним, что в случае альтернативного пути активации системы комплемента C3 напрямую превращается в C3b (рис. 20.16; *см. также* главу 2, рис. 2.14). Реакция зависит от наличия агрегатов IgA при факторах B и D и от взаимодействия C3 с полисахаридами бактерий и эндотоксинами. Это приводит к формированию C3bBb (C3-конвертазы альтернативного пути активации системы комплемента). C3-конвертаза лабильна, разрушается в присутствии факторов I и H, но стабилизируется пропердином. Более чем у 70% пациентов с МПГН типа II есть циркулирующие антитела C3NeF (нефритический фактор C3), которые взаимодействуют с C3-конвертазой (*см.* рис. 20.16). Связывающиеся антитела стабилизируют C3-конвертазу, препятствуя ее ферментативной деградации, повышающей активацию и расходование C3, что ведет к гипокомплементемии. Усугубляет гипокомплементемию снижение секрецию C3 печенью. Точный механизм повреждения клубочков C3NeF и природа электронно-плотных депозитов до сих пор неизвестны. Активность C3NeF наблюдают также у некоторых

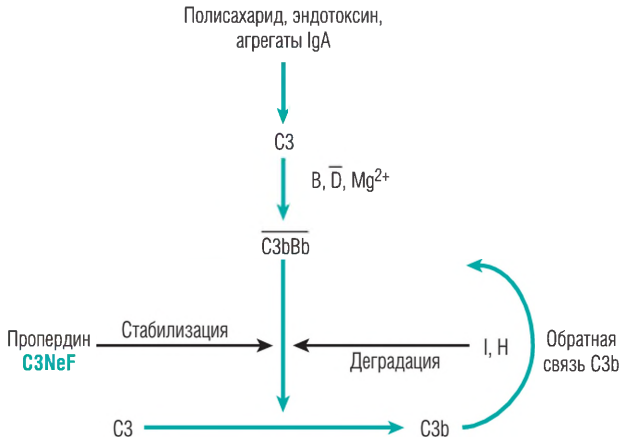


РИС. 20.16 Альтернативный путь активации системы комплемента при мембранопролиферативном гломерулонефрите. При этом заболевании в сыворотке крови циркулируют антитела C3NeF и действуют на том же этапе, что и пропердин, стабилизируя C3-конвертазу. Это приводит к повышению активации и расходования C3 и, соответственно, к гипокомплементемии. Ig — иммуноглобулин.

пациентов с генетически детерминированным заболеванием — *парциальной липодистрофией*, у некоторых из них развивается МПГН типа II.

Морфология. При световой микроскопии МПГН типа I и МПГН типа II не отличаются. Клубочки увеличены и гиперклеточны. Гиперклеточность обусловлена пролиферацией мезангиальных клеток и так называемой *эндокапиллярной пролиферацией*, а также лейкоцитарной инфильтрацией. Во многих случаях наблюдают полулуния. Из-за пролиферации мезангиальных клеток и увеличения мезангиального матрикса клубочки приобретают характерный лобулярный («лапчатый») вид (рис. 20.17). БМК утолщена, часто сегментарно. Подобные из-

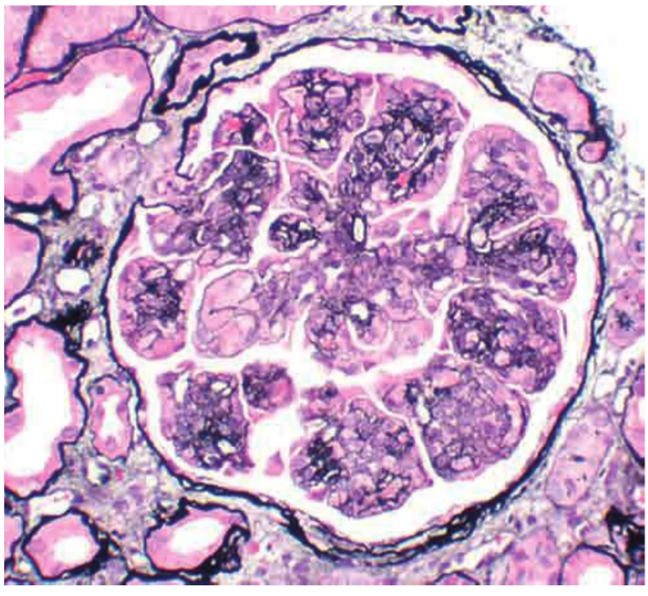
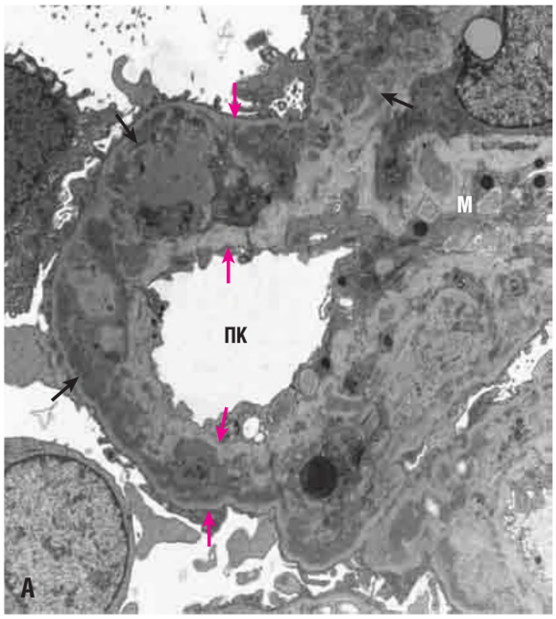


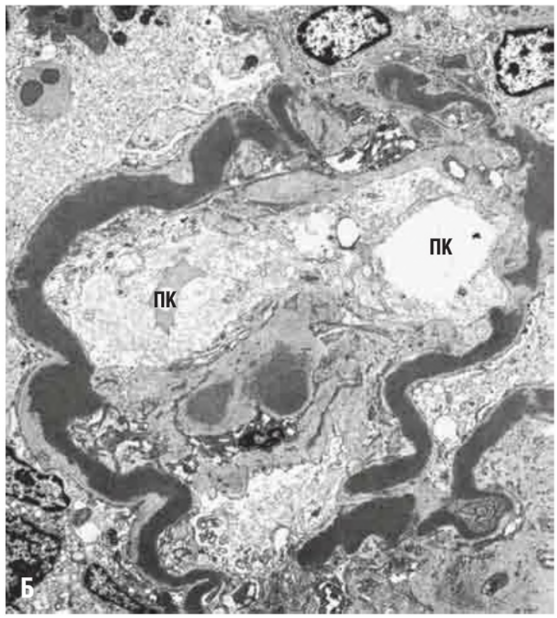
РИС. 20.17 Мембранопролиферативный гломерулонефрит с пролиферацией мезангиальных клеток, увеличением мезангиального матрикса (при импрегнации серебром становится черного цвета), утолщением базальной мембраны, отеком эндотелия периферических петель капилляров, лейкоцитарной инфильтрацией (эндокапиллярная пролиферация). Клубочек имеет характерный лобулярный («лапчатый») вид.

менения наиболее выражены в периферических отделах петель капилляров. Стенки клубочка часто выглядят двухконтурными, напоминая трамвайные рельсы, особенно при импрегнации серебром или PAS-реакции. Обычно такое удвоение — результат синтеза новой базальной мембраны в ответ на субэндотелиальное накопление иммунных комплексов. Внутри двухконтурной базальной мембраны наблюдается интерпозиция клеточных элементов мезангиального, эндотелиального или лейкоцитарного происхождения. Такая интерпозиция является триггером удвоения базальной мембраны (рис. 20.18А).

Различия между МПГН типа I и МПГН типа II выявляют при иммунофлуоресцентном и ультраструктурном исследованиях (*см.* рис. 20.18).

Для *МПГН типа I* (наиболее распространенный вариант) характерно наличие дискретных электронно-плотных субэндотелиальных депозитов, а также мезангиальных депозитов (могут встречаться) и субэпителиальных (редко) (*см.* рис. 20.18А). При иммунофлуоресцентном исследовании выявляют отложения C3 в виде гранул, а также достаточно часто IgG и компоненты ранней фазы активации системы комплемента (C1q и C4), что позволяет предположить иммуноопосредованную природу





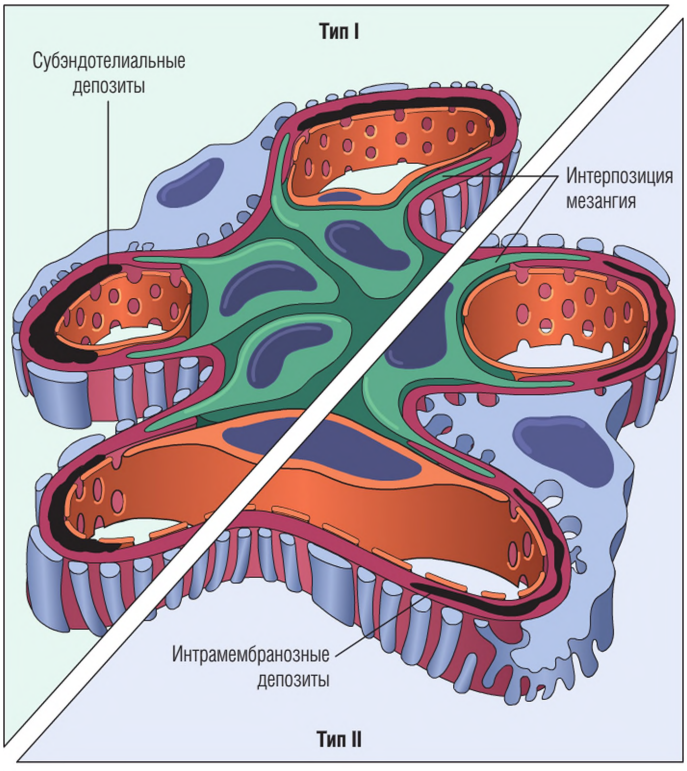


РИС. 20.18 **(А)** Мембранопролиферативный гломерулонефрит типа I. Электронно-плотные депозиты (*черные стрелки*) располагаются между стенкой капилляра клубочка и удвоенной базальной мембраной (*красные стрелки*) и в мезангии (М). **(Б)** Мембранопролиферативный гломерулонефрит типа II. Выраженные гомогенные депозиты электронно-плотного вещества находятся непосредственно в базальной мембране. **(В)** Схематическое изображение мембранопролиферативного гломерулонефрита: субэндотелиальные депозиты при МПГН типа I, плотные интрамембранозные депозиты при МПГН типа II (болезни плотного осадка). В обоих случаях интерпозиция мезангия при световой микроскопии создает впечатление удвоения базальной мембраны. ПК — просвет капилляра [предоставлено Dr. Jolanta Kowalewska, University of Washington, Seattle, WA — A].

заболевания. При *МПГН типа II*, относительно редкой патологии (*см.* рис. 20.18Б), плотная пластинка БМК превращается в прерывистую лентообразную, чрезвычайно электронно-плотную структуру из-за отложения электронно-плотного материала неизвестного состава непосредственно в базальной мембране. C3 присутствует в виде нерегулярных гранулярных или линейных отложений по периферии, но не в отложениях электронно-плотного материала неизвестного состава. C3 также содержится в мезангии в виде характерных циркулярных агрегатов (*мезангиальных колец*). IgG обычно отсутствует, как и компоненты ранней фазы активации системы комплемента (C1q и C4).

Клинические признаки. В большинстве случаев заболевание проявляется у детей старшего возраста и у взрослых нефротическим синдромом, а нефритическим компонентом является гематурия или умеренная протеинурия (при тяжелом течении). Спонтанная ремиссия при МПГН обоих типов наблюдается редко, обычно заболевание медленно прогрессирует без ремиссий. У некоторых пациентов формируются множественные полулуния и клиническая картина напоминает БПГН. В течение 10 лет у ≈ 50% больных развивается хроническая почечная недостаточность. Эффективность кортикостероидной, иммуносупрессивной и антитромбоцитарной терапий не доказана. Высокая частота рецидивов заболевания отмечается у пациентов после трансплантации почки, особенно при МПГН типа II. В пересаженной почке депозиты рецидивируют в 90% случаев, но почечная недостаточность выражена значительно меньше.

Вторичный МПГН

Вторичным может быть только МПГН типа I. Такой МПГН наблюдается преимущественно у взрослых при следующих состояниях [41]:

- хронических иммуноопосредованных заболеваниях (например, СКВ), гепатите B, гепатите C, в основном с криоглобулинемией, эндокардите, инфекциях предсердно-желудочковых клапанов, хроническом абсцессе, ВИЧ-инфекции, шистосомозе;
- дефиците α_1-антитрипсина;
- злокачественных опухолях (хроническом лимфолейкозе и лимфоме);
- наследственном дефиците белков-регуляторов системы комплемента.

Патогенез отложения иммунных комплексов в последних трех ситуациях неизвестен.

ИЗОЛИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Нефропатия IgA

При нефропатии IgA (*болезни Берже*) во время иммунофлуоресцентного исследования в мезангии выявляют выраженные депозиты IgA (рис. 20.19). Данную форму гломерулонефрита можно предположить при световой микроскопии, однако для подтверждения диагноза необходимо проведение иммуноцитохимического исследования. Нефропатия IgA, вероятно, одна из самых распространенных форм гломерулонефрита в мире и часто является причиной рецидивирующей микро- или макрогематурии [44]. Обычно есть слабая протеинурия, иногда может развиться нефротический синдром. Изредка у пациентов выявляют БПГН с полулуниями.

Хотя нефропатия IgA является самостоятельной нозологической единицей, депозиты IgA наблюдаются и при некоторых системных заболеваниях у детей, например *пурпуре Шенлейна–Геноха* (*см.* далее), имеющей клинические проявления, сходные с таковыми при нефропатии IgA. Кроме того, при заболеваниях кишечника и печени может развиться *вторичная нефропатия IgA* (*см.* далее).

Патогенез. IgA — основной иммуноглобулин железистого секрета. В плазме IgA присутствует в низких концентрациях, преимущественно в форме мономера, а полимеризованный IgA разрушается печенью. У пациентов с нефропатией IgA повышен уровень полимеризованного IgA, а у некоторых больных при этом в крови обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, содержащие IgA. Однако увеличение продук-

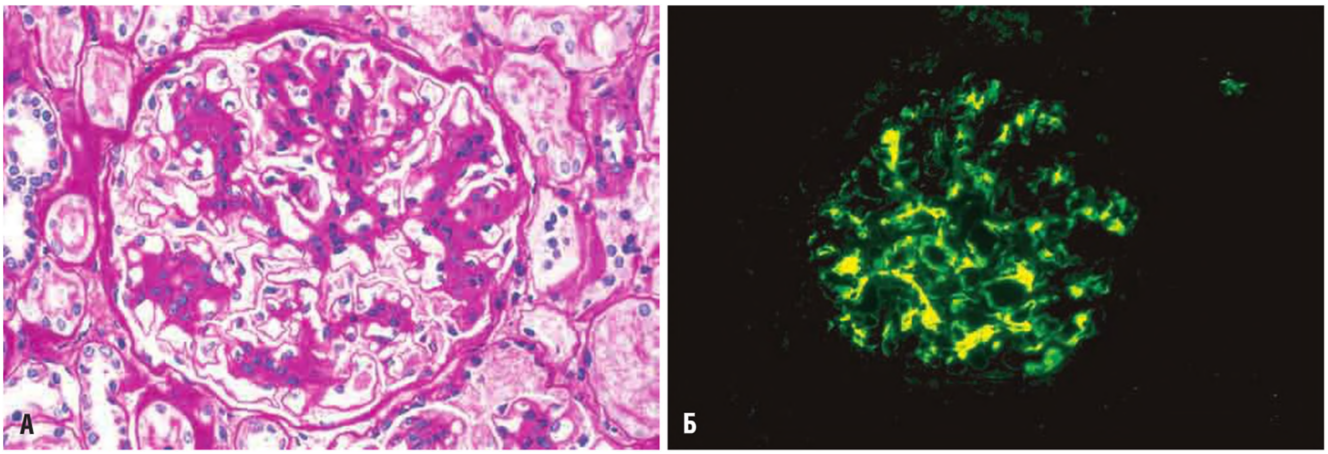


РИС. 20.19 Нефропатия IgA. **(А)** При световой микроскопии отмечают пролиферацию мезангиальных клеток и увеличение ВКМ. **(Б)** Типичные депозиты IgA в мезангии, выявляемые при иммунофлуоресцентном исследовании.

ции IgA само по себе не вызывает заболевание. У человека есть два подкласса молекул IgA — IgA1 и IgA2, и только IgA1 формирует нефритогенные депозиты при нефропатии IgA. Выраженное отложение IgA в мезангии свидетельствует о захвате иммунных комплексов мезангием, а наличие C3 при отсутствии C1q и C4 в клубочках указывает на альтернативный путь активации системы комплемента. Влияние генетических изменений подтверждается наличием указанных особенностей в семейных случаях заболевания и у HLA-идентичных братьев, а также нарастанием частоты определенных генотипов HLA и компонентов системы комплемента в некоторых популяциях.

Таким образом, генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции иммунной системы приводит к повышению синтеза IgA эпителием респираторного или желудочно-кишечного тракта в ответ на воздействие факторов окружающей среды (вирусов, бактерий, пищевых белков). IgA1 и IgA1-содержащие иммунные комплексы накапливаются в мезангии, где активируют альтернативный путь системы комплемента и инициируют повреждение клубочков. Как подтверждение этого процесса следует отметить, что нефропатию IgA часто выявляют у больных *целиакией*, имеющих выраженную патологию слизистой оболочки кишечника, и у пациентов *с заболеваниями печени* и нарушенным гепатобилиарным клиренсом комплексов IgA (*вторичная нефропатия IgA*).

Природа инициирующего антигена неизвестна, но рассматривают ряд инфекционных агентов и пищевых продуктов. Поликлональность депозитов IgA указывает на возможность участия нескольких этиологических факторов. Кроме того, есть данные о качественных изменениях самой молекулы IgA1, а именно о специфическом дефекте нормального галактозилирования, что делает эту молекуклу иммуногенной и приводит к повышенной выработке аутоантител к IgA1 и формированию иммунных комплексов, которые откладываются в мезангии [45].

Морфология. Гистологическая картина при нефропатии IgA вариабельна. Клубочки могут выглядеть неизмененными или иметь расширенный мезангий с эндокапиллярной пролиферацией (при МПГН). В некоторых клубочках выявляется сегментарная пролиферация (при фокальном пролиферативном гломерулонефрите), редко наблюдаются признаки типичного гломерулонефрита с полулуниями. Между капиллярами клубочков могут встречаться лейкоциты. Расширение мезангия может быть обусловлено пролиферацией клеток, накоплением матрикса и отложением иммунных комплексов или сочетанием этих нарушений. В исходе фокальных пролиферативных изменений может развиться ФСГС. При иммунофлуоресцентном исследовании наблюдаются характерные депозиты IgA в мезангии (*см.* рис. 20.19Б), часто в сочетании с C3 и properдином, реже с IgG и IgM. Компоненты ранней фазы активации системы комплемента обычно отсутствуют. При электронной микроскопии подтверждается наличие электронно-плотных депозитов в мезангии.

Клинические признаки. Нефропатией IgA заболевают в любом возрасте, но чаще всего дети старшего возраста или молодые люди. Часто заболевание манифестирует макрогематурией после инфекции верхних дыхательных путей или, реже, ЖКТ и мочевыводящих путей. В 30–40% случаев наблюдается только микрогематурия с протеинурией (или без нее), в 5–10% случаев — типичный острый нефритический синдром. Гематурия обычно продолжается несколько дней, после чего самокупируется, но рецидивирует каждые несколько месяцев. Дальнейшее течение заболевания сильно варьирует. У многих пациентов функция почек остается сохранной десятилетиями. В течение 20 лет заболевание медленно прогрессирует с исходом в хроническую почечную недостаточность в 15–40% случаев. Развитие заболевания в пожилом возрасте, тяжелая протеинурия, гипертензия, выраженный гломерулосклероз (выявленный при биопсии) — факторы высокого риска прогрессирования заболевания. В донорской почке часто наблюдаются рецидивы заболевания. В ≈ 15% случаев таких рецидивов течение болезни подобно медленно прогрессирующей первичной нефропатии IgA.

Наследственный нефрит

Наследственный нефрит — это гетерогенная группа семейных почечных заболеваний, ассоциированных прежде всего с повреждением клубочков. Особого внимания заслуживают два заболевания этой группы: *синдром Альпорта*, т.к. хорошо изучены его характерные генетические нарушения [46], и *болезнь тонких базальных мембран*, которая проявляется *семейной доброкачественной гематурией* [47].

Синдром Альпорта

Полная клиническая картина при синдроме Альпорта: гематурия с последующей хронической почечной недостаточностью, нейрогенная глухота и различная патология глаз, в т.ч. дислокация хрусталика, дистрофия роговицы и задняя катаракта [48]. В 85% наблюдений заболевание сцеплено с X-хромосомой: у мальчиков развивается полная клиническая картина, а у девочек, являющихся носителями дефектного гена, заболевание ограничивается гематурией. Существуют также аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования синдрома Альпорта, при которых развитие полной клинической картины от пола не зависит.

Патогенез. Симптомы заболевания обусловлены нарушением α_3-цепи (COL4A3), α_4-цепи (COL4A4) или α_5-цепи (COL4A5) коллагена типа IV. Классический синдром Альпорта (сцепленный с X-хромосомой) вызван мутацией *COL4A5*, а аутосомные варианты — мутациями *COL4A3* и *COL4A4*. Во всех случаях нарушается синтез коллагена типа IV, являющегося основным белком для функционирования БМК, хрусталика и улитки. Поскольку БМК представляет собой сеть тримерных молекул коллагена из α_3-, α_4- и α_5-цепей, мутация *COL4A5* нарушает процесс формирования коллагеновой сети [46]. Поскольку α_3-цепь включает антиген Гудпасчера, то клубочки у пациентов с синдромом Альпорта без этой цепи не реагируют с антителами к БМК, взятыми от пациентов с синдромом Гудпасчера.

Морфология. При гистологическом исследовании видно, что клубочки вовлечены в патологический процесс. Ранние стадии заболевания можно выявить только при электронной микроскопии по диффузному истончению БМК. В интерстиции можно обнаружить пенистые клетки, нагруженные мукополисахаридами и нейтральными жирами. Эта неспецифическая находка — следствие протеинурии, которая при этом заболевании может быть необычайно выраженной по непонятной причине. При прогрессировании заболевания развиваются ФСГС и тотальный гломерулосклероз, а также происходят другие изменения, характерные для прогрессирующей патологии почек (например, склероз сосудов, атрофия канальцев и фиброз стромы). У большинства пациентов с развернутой формой этого заболевания выявляют характерные ультраструктурные изменения. Наблюдается неравномерное очаговое утолщение базальной мембраны, чередующееся с очагами истончения, а также растрескивание и расслоение плотной пластинки, что придает клубочкам вид плетеной корзины (рис. 20.20). Подобные изменения могут быть и в базальной мембране канальцев.

При пограничных изменениях базальной мембраны (или их отсутствии) проводят иммуногистохимическое исследование: при сцепленном с Х-хромосомой синдроме Альпорта антитела к α_3-, α_4-, α_5-цепям коллагена типа IV не окрашиваются ни в гломерулярной, ни в канальцевой базальной мембране. Кроме того, результаты иммуногистохимического исследования (с антителами к α_5-цепи) биоптатов кожи у этих пациентов отрицательные.

Клинические признаки. Наиболее типичным признаком является макро- или микрогематурия, часто сопровождающаяся скоплениями эритроцитов. Позже может развиться протеинурия, редко — нефротический синдром. Симптомы обычно появляются в возрасте от 5 до 20 лет, через 20–50 лет у мужчин развивается выраженная почечная недостаточность. С помощью высокочувствительных методов исследования слуха можно обнаружить незначительные нарушения.

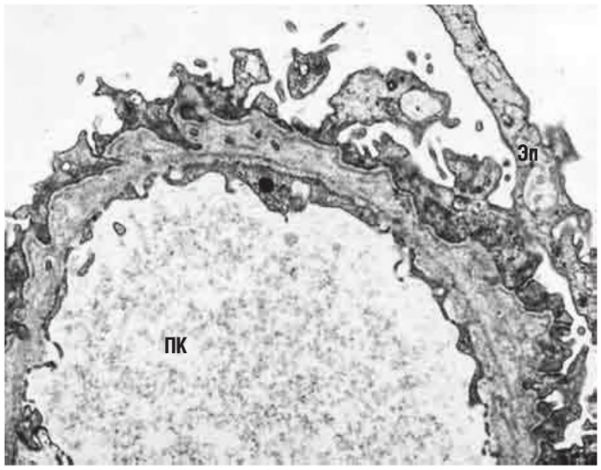


РИС. 20.20 Синдром Альпорта. Электронная микрофотография клубочка с неравномерным утолщением базальной мембраны, расслоением плотной пластинки с очагами разрежения. Подобные изменения могут быть и при других заболеваниях, но чаще всего наблюдаются при наследственном нефрите. ПК — просвет капилляра; Эп — эпителий.

Болезнь тонких базальных мембран

Болезнь тонких базальных мембран — это наследственное заболевание, клинически проявляющееся бессимптомной семейной доброкачественной гематурией (при рутинных исследованиях мочи обычно не выявляется) и морфологически — диффузным истончением БМК до 150–250 нм (норма у взрослых — 300–400 нм). Несмотря на наличие слабой или умеренной протеинурии, функция почек не нарушена, прогноз заболевания благоприятный.

Дифференциальную диагностику проводят с другой частой причиной гематурии — нефропатией IgA и сцепленным с Х-хромосомой синдромом Альпорта. При семейной гематурии в семейном анамнезе отсутствуют нарушения слуха и зрения, а также почечная недостаточность.

При болезни тонких базальных мембран также обнаруживают мутации генов, кодирующих α_3- или α_4-цепи коллагена типа IV [46, 47]. Большинство пациентов гетерозиготны по дефектному гену, т.е. являются его носителями. У гомозигот клиническая картина напоминает аутосомно-рецессивный синдром Альпорта. При гомозиготности или сложной гетерозиготности заболевание может прогрессировать до почечной недостаточности.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит лучше всего рассматривать в контексте терминальной стадии повреждения клубочков в исходе некоторых специфических гломерулярных заболеваний (рис. 20.21). Большинство этих заболеваний описано в этой главе ранее. Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит у детей редко переходит в хроническую форму, у взрослых это происходит чаще. Если пациенты с БПГН выживают после острой стадии этой болезни, то процесс обычно переходит в хронический гломерулонефрит. Мембранозная нефропатия, МПГН, нефропатия IgA и ФСГС могут завершиться хронической почечной недостаточностью. При этом у некоторых пациентов хронический гломерулонефрит парадоксальным образом развивается без предшествующей острой стадии. Хронический гломерулонефрит также может стать исходом относительно бессимптомного гломерулонефрита или других гломерулопатий, которые приводят

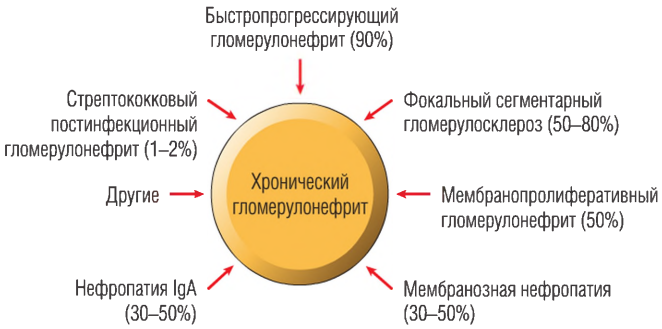


РИС. 20.21 Риск развития хронического гломерулонефрита в результате первичных гломерулярных заболеваний. Ig — иммуноглобулин.

к уремии. Ясно, что количество таких необъяснимых случаев во многом зависит от возможности выполнения биопсии почек на начальной стадии заболевания.

Морфология. Почки имеют мелкозернистую поверхность и симметрично уменьшены. На разрезе кора истончена, количество окололоханочной клетчатки увеличено. Гистологические изменения клубочков зависят от стадии заболевания. На ранних стадиях в клубочках еще можно выявить признаки первичного заболевания (например, мембранозной нефропатии или МПГН). Однако в дальнейшем клубочки постепенно превращаются в гомогенную бесклеточную эозинофильную массу, состоящую из белков плазмы, накапливающегося мезангиального матрикса, материала, подобного базальной мембране, и коллагена (рис. 20.22). Заметен выраженный склероз стенок артерий и артериол как проявление гипертензии, сопровождающей хронический гломерулонефрит. Также отмечаются выраженная атрофия некоторых канальцев, неравномерный фиброз стромы и ее мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация.

Последствия диализа. При длительном диализе у больных в терминальной стадии хронической болезни почек выявляется широкий спектр почечных изменений, не связанных с первопричиной заболевания. К таким изменениям относят: (1) утолщение интимы артерий, обусловленное накоплением клеток, напоминающих гладкомышечные, и разрыхление стромы, богатой свободными протеогликанами; (2) очаговую кальцификацию, часто в остаточных сегментах канальцев; (3) выраженное отложение кристаллов оксалата кальция в канальцах и строме; (4) приобретенную кистозную болезнь почек (*см.* далее). При длительном диализе увеличивается частота аденом и аденокарцином.

Уремические осложнения. При хроническом гломерулонефрите и других формах хронической почечной недостаточности развиваются экстраренальные уремические осложнения, которые часто клинически значимы: уремический перикардит, уремический гастроэнтерит, вторичный гиперпаратиреоз с нефрокальцинозом и почечной остеодистрофией, гипертрофия левого желудочка, обусловленная гипертензией, и уремический пневмонит по типу диффузных альвеолярных повреждений легких.

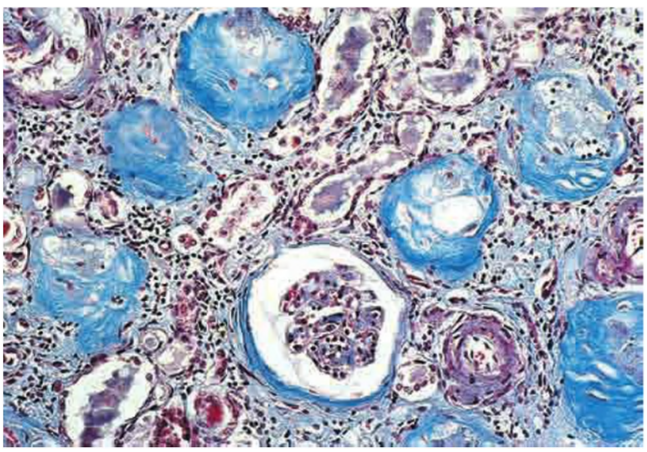


РИС. 20.22 Хронический гломерулонефрит. При окрашивании по Массону выявляется полное замещение почти всех клубочков коллагеном (синий цвет) [предоставлено Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX].

Клинические признаки. У большинства пациентов хронический гломерулонефрит развивается незаметно и медленно прогрессирует (в течение нескольких лет или десятилетий) до хронической почечной недостаточности и летального исхода от уремии. Нередко заболевание проявляется неспецифическими симптомами, например потерей аппетита, анемией, тошнотой, общей слабостью. В некоторых случаях заболевание почек можно заподозрить при выявлении протеинурии, гипертензии и азотемии во время рутинного обследования. В других случаях поражение почек обнаруживают в процессе установления причины отеков. Большинство пациентов страдают артериальной гипертензией, поэтому преобладают клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой или центральной нервной системы. Во всех случаях хронический гломерулонефрит неуклонно прогрессирует с различной скоростью. У пациентов с этим заболеванием по мере облитерации клубочков падает СКФ и, соответственно, снижается уровень белка в моче. Если пациенту с хроническим гломерулонефритом своевременно не провести диализ или трансплантацию почки, это неминуемо приведет к летальному исходу.

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Многие заболевания, вызванные иммунными, метаболическими или наследственными системными нарушениями, сопровождаются повреждением клубочков. При некоторых (например, при СКВ или сахарном диабете) вовлечение клубочков — одно из важнейших проявлений заболевания. Большинство этих заболеваний рассмотрены в соответствующих разделах данного учебника, здесь мы кратко вспомним некоторые из них и обсудим лишь те, которые не описаны в других главах.

Волчаночный гломерулонефрит

СКВ является причиной гетерогенной группы поражений почек с различными клиническими проявлениями. Эта группа имеет общее название *«волчаночный гломерулонефрит»*. Варианты волчаночного гломерулонефрита описаны в главе 6. Клиническими проявлениями волчаночного гломерулонефрита являются рецидивирующая микро- и макрогематурия, нефритический синдром, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность и гипертензия.

Пурпура Шенлейна–Геноха

Характерной особенностью этого заболевания является пурпура кожи на разгибательных поверхностях конечностей, а также на ягодицах. К абдоминальным проявлениям пурпуры Шенлейна–Геноха можно отнести боль в животе, тошноту, кишечные кровотечения. Для данного заболевания также свойственны немигрирующие артралгии и нарушение функции почек.

Нарушение функции почек наблюдается у ≈ 30% пациентов и проявляется нефритическим и/или нефротическим синдромом. В редких случаях развивается гломерулонефрит с полулуниями (преимущественно у взрослых). При пурпуре Шенлейна–Геноха может доминировать один из признаков — пурпура кожи, боль в животе или нарушение функции почек. Заболевание распространено преимущественно среди детей 3–8 лет, но может наблюдаться и у взрослых (в этом случае поражения почек обычно более серьезные). У ≈ 30% пациентов выявляются атопические заболевания, которые развиваются часто после инфекции верхних дыхательных путей. При пурпуре Шенлейна–Геноха депозиты IgA в клубочках распределены так же, как и при нефропатии IgA, что позволило рассматривать нефропатию IgA и пурпуру Шенлейна–Геноха в рамках одной нозологической единицы [49].

Морфология. Гистологическая картина варьирует от слабовыраженной фокальной пролиферации мезангия до диффузной пролиферации мезангия и/или от эндокапиллярной пролиферации до БПГН. Основным признаком поражения почек при пурпуре Шенлейна–Геноха является накопление в мезангии IgA, а иногда также IgG и C3, выявляемых при иммунофлуоресцентном исследовании. Кожные проявления — субэпидермальные кровоизлияния и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие сосуды дермы. В этих сосудах выявляют также депозиты IgA. Васкулит может развиваться и в других органах, например в ЖКТ, но в почках он наблюдается редко.

Течение заболевания варьирует, но рецидивы гематурии могут происходить в течение нескольких лет после начала заболевания. У большинства детей прогноз благоприятный, но в случае диффузного поражения почек, формирования полулуний или развития нефротического синдрома прогноз ухудшается.

Гломерулонефрит, ассоциированный с инфекционным эндокардитом

Повреждения клубочков на фоне инфекционного эндокардита проявляются иммуноопосредованным гломерулонефритом, инициируемым комплексами бактериальных антигенов и антител. Клинически заболевание проявляется гематурией и протеинурией разной степени, нередко развивается острый нефритический синдром, реже — БПГН. Гистологические изменения соответствуют этой клинической картине. Для легких форм заболевания характерен фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, для более тяжелых — диффузный пролиферативный гломерулонефрит, а для быстропрогрессирующего гломерулонефрита — формирование множественных полулуний. При иммунофлуоресцентном исследовании и электронной микроскопии в клубочках выявляют депозиты иммунных комплексов.

Диабетическая нефропатия

Сахарный диабет — основная причина почечной патологии и летальности, а диабетическая нефропатия — одна из основных причин хронической почечной недостаточности в США (*см.* главу 24). Прогрессирующая почечная недостаточность или терминальная стадия хронической болезни почек наблюдается у 40% больных сахарным диабетом типов I и II. Наиболее распространено повреждение клубочков, которое клинически проявляется тремя основными гломерулярными синдромами: ненефротической протеинурией, нефротическим синдромом и хронической почечной недостаточностью [50]. Кроме того, при сахарном диабете поражаются артериолы (*гиалиновый артериолосклероз*) и почечные канальцы, повышается вероятность развития пиелонефрита и папиллярного некроза. Термин «диабетическая нефропатия» объединяет различные поражения почек на фоне сахарного диабета.

Морфологические изменения клубочков при диабетической нефропатии: (1) утолщение базальной мембраны капилляров; (2) диффузный склероз мезангия; (3) нодулярный гломерулосклероз. Морфологические изменения при диабетической нефропатии не зависят от типа сахарного диабета и описаны как одна патология [51, 52].

Патогенез. Патогенез диабетического гломерулосклероза как исход диабетической нефропатии тесно связан с генерализованной диабетической микроангиопатией (*см.* главу 24). Основные моменты [53]:

- большинство данных свидетельствует о том, что диабетическая нефропатия обусловлена метаболическими нарушениями, например инсулиновой недостаточностью, приводящей к гипергликемии и некоторым другим нарушениям толерантности к глюкозе. Эти метаболические нарушения обусловливают биохимические повреждения БМК, включая повышение уровня коллагена типа IV и фибронектина, снижение содержания протеогликана гепарансульфата, выработку АФК, усугубляющих нарушение клубочковой фильтрации;
- неферментативное гликозилирование белков при сахарном диабете приводит к усилению гликозилирования конечных продуктов обмена, что может вызвать гломерулопатию [54]. Механизмы патогенного эффекта усиления гликозилирования конечных продуктов обмена рассмотрены в главе 24;
- по одной из гипотез триггером гломерулосклероза и его прогрессирования являются *гемодинамические нарушения*. Известно, что на ранней стадии диабетической нефропатии увеличивается СКФ, повышается давление в капиллярах клубочка, наблюдается *гипертрофия клубочков*, приводящая к увеличению площади клубочковой фильтрации [51, 55]. Гемодинамические нарушения и гипертрофия клубочков отмечаются также в экспериментальной модели сахарного диабета, вызванного у крыс стрептозотоцином, и проявляются протеинурией, купируются или ингибируются при лечении сахарного диабета и использовании ингибиторов ангиотензина. Была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между морфологическими изменениями клубочков, их

гипертрофией и гемодинамическими нарушениями, аналогичной при адаптации почек к уменьшению их массы.

Таким образом, повреждения клубочков при сахарном диабете обусловлены двумя факторами: (1) метаболическими нарушениями с усилением гликозилирования конечных продуктов обмена, что приводит к характерному утолщению БМК и накоплению мезангиального матрикса; (2) гемодинамическими нарушениями, ассоциированными с гипертрофией клубочков и индуцирующими развитие гломерулосклероза. Оба этих фактора приводят к потере подоцитов. В ответ на метаболические нарушения и воздействие АФК подоциты могут подвергнуться апоптозу или отслоиться от базальной мембраны, а гемодинамические нарушения могут привести к деформации подоцитов [56]. Морфологическая картина и клинические проявления диабетической нефропатии подробно рассмотрены в главе 24.

Амилоидоз

Различные варианты амилоидоза и их патогенез рассмотрены в главе 6. Большинство вариантов диссеминированного амилоидоза сопровождается накоплением в клубочках амилоида, преимущественно AL-типа и AA-типа. В мезангии, стенке капилляров и субэпителиально (реже) при окрашивании конго красным выявляют депозиты фибриллярного амилоида, иногда полностью облитерирующие клубочек. Амилоид накапливается также в интерстиции почки и в стенках кровеносных сосудов. Клинически амилоидоз почек проявляется нефротическим синдромом с летальным исходом от уремии в результате разрушения клубочков. При макроскопическом исследовании почки обычно имеют нормальный размер или немного увеличены.

Фибриллярный гломерулонефрит и иммунотактоидная гломерулопатия

Фибриллярный гломерулонефрит — морфологический вариант гломерулонефрита, ассоциированного с напоминающими фибриллярный амилоид белковыми депозитами в мезангии и стенках капилляров клубочка. Такие депозиты не окрашиваются конго красным и имеют иную ультраструктуру [60]: фибриллы обычно имеют диаметр 18–20 нм, а амилоид — 10–12 нм.

При световой микроскопии обнаруживают изменения, характерные для мембранопролиферативного или мезангиопролиферативного гломерулонефрита, при иммунофлуоресцентном исследовании — очаговые депозиты поликлонального IgG, часто депозиты IgG4, C3 и легких κ-цепей и λ-цепей Ig. Клинически наблюдаются нефротический синдром, гематурия и прогрессирующая почечная недостаточность. Заболевание рецидивирует и после трансплантации почек. При *иммунотактоидной гломерулопатии* (крайне редком заболевании) депозиты представлены микротрубочками диаметром 30–50 нм. Выявляют циркулирующие парапротеины и/или депозиты моноклональных Ig в клубочках [57]. Патогенез обоих заболеваний неизвестен.

Другие системные заболевания

Синдром Гудпасчера (*см.* главу 15), *микроскопический полиангиит* и *гранулематоз Вегенера* (*см.* главу 11) обычно ассоциируются с повреждением клубочков. Гистологические проявления повреждений клубочков при этих заболеваниях аналогичны: очаговый некроз клубочков и формирование полулуний. На начальных стадиях или при слабой выраженности процесса наблюдается фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, у большинства пациентов отмечаются гематурия и небольшое снижение СКФ. При тяжелых нарушениях, ассоциированных с БПГН, отмечаются более выраженный некроз, отложения фибрина, распространенное формирование полулуний эпителиальных клеток. Эти полулуния впоследствии могут склерозироваться с формированием сначала фиброцеллюлярных, а потом фиброзных полулуний, если повреждение прогрессирует до сегментарного или тотального почечного склероза.

Эссенциальная смешанная криоглобулинемия — другое системное заболевание, при котором депозиты криоглобулинов, состоящие в основном из комплексов IgG–IgM, вызывают кожные васкулиты, синовииты и пролиферативный гломерулонефрит, как правило МПГН. Большинство смешанных криоглобулинемий ассоциируются с инфекцией HCV (особым фактором развития гломерулонефрита, обычно МПГН типа I). Причиной повреждения клубочков также может быть *плазмоклеточная дискразия. Множественная миелома* и другие нарушения клеток, продуцирующих моноклональные Ig, ассоциируются с: (1) амилоидозом (фибриллы обычно содержат легкие λ-цепи моноклональных Ig); (2) накоплением моноклональных Ig в БМК; (3) узловыми повреждениями клубочков, являющимися результатом накопления нефибриллярных легких цепей (*болезнь отложения легких цепей*). Иногда болезнь отложения легких цепей развивается без явной миеломы и обычно характеризуется накоплением в клубочках λ-, κ-цепей моноклональных Ig. В клубочках выявляются PAS-положительные мезангиальные узелки, усиление дольчатости и невыраженная мезангиальная гиперклеточность.

Дифференциальную диагностику множественной миеломы проводят с узловым диабетическим гломерулосклерозом и другими гломерулопатиями, характеризующимися узловым увеличением мезангия, например с МПГН. Клинически заболевание проявляется протеинурией, гипертензией и прогрессирующей азотемией (другие почечные проявления множественной миеломы будут рассмотрены далее).

Тубулоинтерстициальные болезни

Большинство повреждений канальцев так или иначе затрагивают интерстиций, поэтому эти заболевания рассматривают вместе. Выделим две большие группы: (1) ишемические и токсические повреждения канальцев, приводящие к *острому повреждению почки* (ОПП)

и *острой почечной недостаточности*; (2) воспалительные изменения канальцев и интерстиция (*тубулоинтерстициальный нефрит*).

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Термин «острое повреждение почек» более предпочтителен, чем его синонимы: *острый тубулярный некроз* и *острое повреждение канальцев*. ОПП клинически характеризуются резким снижением функции почки, а морфологически — признаками повреждения канальцев (но не всегда). Как правило, ОПП является самой частой причиной острой почечной недостаточности [58, 59] с быстрым снижением функции почек и выделения мочи (в течение 24 час объем мочи становится менее 400 мл/сут). Происходящие изменения могут быть обусловлены следующими причинами:

- *ишемией из-за снижения или прекращения кровотока*, например в результате поражения внутрипочечных сосудов при микроскопическом полиангиите, злокачественной гипертензии, микроангиопатиях и системных заболеваниях, связанных с тромбозом (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) или в результате снижения эффективного объема циркулирующей крови;
- *прямым токсическим повреждением канальцев* (лекарственными препаратами и контрастными веществами, миоглобином, гемоглобином, радиацией);
- *острым тубулоинтерстициальным нефритом*, в основном обусловленным реакцией гиперчувствительности на определенные лекарственные препараты;
- *обструкцией мочевыводящих путей* опухолью, гипертрофированной предстательной железой или кровяным сгустком (постренальная острая почечная недостаточность).

ОПП обусловливает ≈ 50% случаев острой почечной недостаточности (остальные причины рассмотрены в других разделах этой главы). ОПП — обратимое поражение почек, развивающееся при многих патологических процессах (от тяжелой травмы до острого панкреатита).

В большинстве наблюдений нарушается кровоснабжение периферических органов, что обычно сопровождается гипотензией и шоком. Этот вид ОПП называют *ишемическим*.

Второй вид ОПП — *нефротоксический* — обусловлен широким спектром лекарственных препаратов, среди которых гентамицин и другие антибиотики, контрастные вещества, тяжелые металлы (например, ртуть), органические растворители (в частности, тетрахлорид углерода).

Возможно сочетание ишемического ОПП и нефротоксического ОПП, например при переливании несовместимых компонентов крови и других гемолитических нарушениях, вызывающих *гемоглобинурию*, и при мышечных повреждениях, приводящих к *миоглобинурии*. В результате этих нарушений формируются внутриканальцевые миоглобиновые и гемоглобиновые цилиндры с высоким содержанием железа, что приводит к нефротоксическому ОПП. Острое повреждение почек имеет важное клиническое значение не только из-за высокой частоты, но и из-за полной обратимости процесса. От тактики лечения зависит исход заболевания: от полного выздоровления до летального исхода.

Патогенез. Основные компоненты ишемического и нефротоксического ОПП (рис. 20.23) [60]:

- *повреждения эпителия канальцев*. Эпителий канальцев особенно чувствителен к ишемии и токсическим воздействиям. Предрасположенность канальцев к токсическому повреждению обусловлена следующими факторами: большой площадью электрически заряженной реабсорбирующей поверхности канальцев, активной транспортной системой для ионов и органических кислот, высокой скоростью обмена веществ и потребления кислорода. Все эти факторы обеспечивают транспортную функцию и реабсорбцию, а также способность почек эффективно концентрировать мочу. Ишемия приводит к многим структурным и функциональным изменениям эпителия (*см.* главу 1). *Структурные изменения* могут быть *обратимыми* (внутриклеточный отек, утрата щеточной каемки, потеря полярности, пузырение и отслоение клеток от базальной мембраны) и *необратимые* (некроз и апоптоз). Биохимически структурные изменения сопровождаются истощением запасов АТФ, внутриклеточным накоплением кальция, активацией протеаз (например, калпаина), приводящих к разрушению цитоскелета, активацией фосфолипаз, вызывающих повреждение клеточных мембран, генерацией АФК, активацией каспаз, индуцирующих апоптоз. Один из ранних обратимых признаков ишемии — потеря полярности клеток, обусловленная перемещением мембранных белков (например, Na^+/K^+-АТФазы) от базолатеральной поверхности клетки к просвету канальца, что нарушает транспорт ионов через мембрану клетки и увеличивает концентрацию натрия в дистальных канальцах. Это приводит к вазоконстрикции посредством тубулогломерулярной обратной связи (*см.* далее). Кроме того, при ишемии эпителий канальцев экспрессирует цитокины (например, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1) и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1), которые активируют лейкоциты, участвующие в дальнейшем повреждении клеток. Через некоторое время поврежденные эпителиальные клетки отслаиваются от базальной мембраны, накапливаются в канальцах и обтурируют их просвет, вызывая повышение внутриканальцевого давления и снижение СКФ (*см.* рис. 20.23). Жидкость из поврежденных канальцев проникает в интерстиций, вызывая отек и повышая интерстициальное давление, что усугубляет повреждение канальцев;

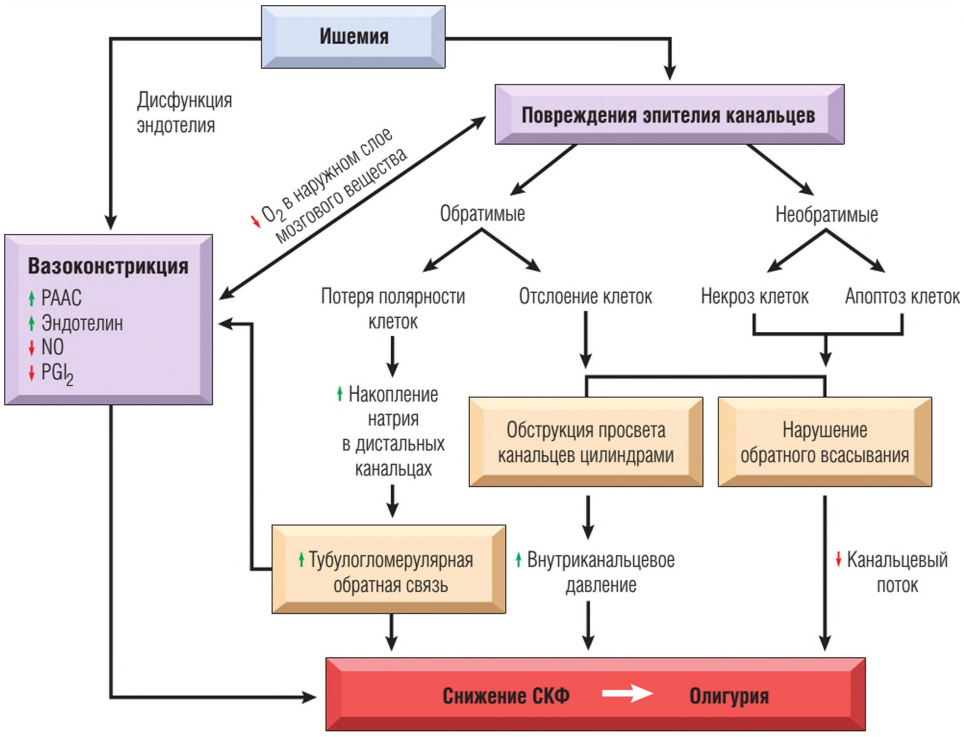


РИС. 20.23 Механизм острого повреждения почки. NO — оксид азота; PGI_2 — простагландин I_2; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ — скорость клубочковой фильтрации [Brady HR et al.: Acute renal failure. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed, Vol II. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1210].

- *нарушение кровотока.* Для ишемических повреждений почек также характерны гемодинамические нарушения, приводящие к снижению СКФ. Основным из них является *внутрипочечная вазоконстрикция,* которая снижает кровоток в клубочках и уменьшает оксигенацию функционально важных канальцев наружного слоя мозгового вещества (толстого восходящего канальца и прямого сегмента проксимального канальца нефрона). В вазоконстрикции участвуют несколько факторов, в т.ч. РААС, стимулируемая повышением концентрации натрия в эпителии дистальных канальцев посредством тубулогломерулярной обратной связи, и сублетальное повреждение эндотелия, приводящее к увеличению выделения сосудосуживающего эндотелина и снижению продукции вазодилататоров (оксида азота и простагландина I_2). Кроме того, доказано прямое влияние на клубочки ишемии или токсинов, что снижает клубочковую ультрафильтрацию, вероятнее всего, из-за контракции мезангиальных клеток.

Очаговость некроза эпителия канальцев и сохранение целостности базальной мембраны вдоль многих сегментов канальцев нефрона позволяют некротизированным участкам структурно и функционально полностью восстановиться после устранения повреждающего фактора. Степень обратимости поврежденного эпителия зависит от его способности к пролиферации и дифференцировке. Регенерацию эпителия канальцев стимулируют многие факторы роста и цитокины, продуцируемые локально самим эпителием канальцев (*аутокринная стимуляция*) или клетками воспаления вблизи очагов некроза (*паракринная стимуляция*) [61]. Наиболее важными для регенерации эпителия канальцев являются эпидермальный фактор роста, TNF-α, инсулиноподобный фактор роста 1 и фактор роста гепатоцитов. Эти факторы роста изучают в качестве потенциальных лекарственных агентов для стимуляции регенерации эпителия при ОПП, однако клинические исследования пока не дали ожидаемых результатов [61].

Морфология. Для ишемического ОПП типичны множественные фокусы некроза эпителия вдоль нефрона с обширными участками сохранного эпителия между фокусами, часто сопровождающимися разрывами базальной мембраны (*тубулорексисом*) и обструкцией просвета канальцев цилиндрами из слущенных эпителиоцитов (рис. 20.24, 20.25) [62]. Особенно уязвимы в мозговом веществе почки восходящий сегмент петли Генле и прямой сегмент проксимального канальца, хотя очаговое повреждение дистальных канальцев (обычно вблизи скопления цилиндров) не исключено. Парадоксально, но при ОПП клинические проявления часто выражены в меньшей степени, чем можно было бы ожидать, исходя из степени повреждения канальцев. Для повреждения канальцев характерны уплощение или утрата щеточной каемки, упрощение структуры и набухание клеток, вакуолизация и слущивание сохранных клеток эпителия в просвет канальцев (*см.* рис. 20.25).

Характерно наличие эозинофильных и пигментных гранулярных цилиндров, особенно в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона. Эти ци-

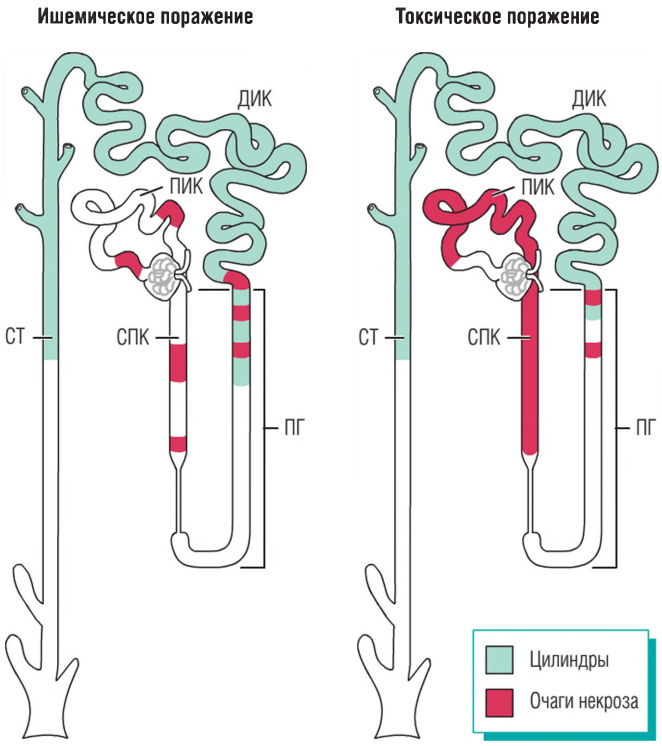


РИС. 20.24 Участки повреждений канальцев при ишемическом и токсическом поражениях почек. При ишемическом поражении некроз канальцев имеет очаговый характер, очаги относительно небольшие. Чаще всего поражаются прямые сегменты проксимальных канальцев (СПК) и восходящий сегмент петли Генле (ПГ). При токсическом поражении, например ртутью, выраженный некроз выявляется в проксимальных извитых канальцах (ПИК). Очаги некроза также могут быть в восходящем сегменте ПГ. В обоих случаях в просвете дистальных извитых канальцев (ДИК) и собирательных трубочек (СТ) обнаруживаются множественные цилиндры.

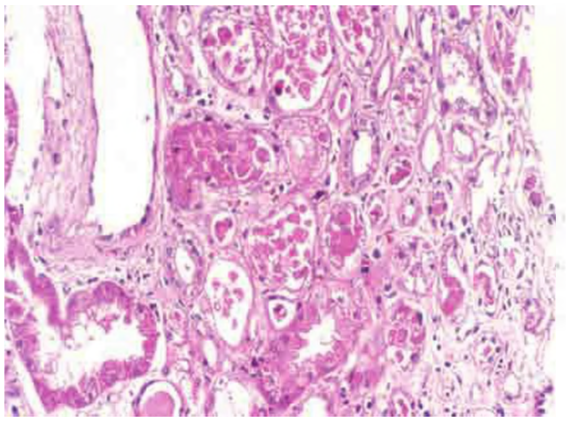


РИС. 20.25 Острое повреждение почек. Некроз и тяжелая дистрофия некоторых клеток эпителия канальцев, отслоение многих из них от базальной мембраны в просвет канальца [предоставлено Dr. Agnes Fogo, Vanderbilt University, Nashville, TN].

линдры в основном состоят из белка Тамма–Хорсфалла (гликопротеина мочи, в норме секретируемого клетками восходящего сегмента петли Генле и дистальными канальцами) и белков плазмы. Кроме того, при ОПП отмечают отек интерстиция, скопления лейкоцитов в просвете расширенных *прямых артерий почки*. Наблюдают также признаки регенерации эпителия: наличие уплощенных клеток с гиперхромными ядрами и фигурами митоза. Эти клетки через некоторое время полностью восстанавливают структуру канальца.

При токсическом ОПП наблюдается острое повреждение канальцев (преимущественно проксимальных отделов нефрона). Гистологическая картина тубулярного некроза неспецифична, но проявления токсического ОПП зависят от вида токсина. Например, при отравлении хлоридом ртути поврежденные клетки могут содержать крупные ацидофильные включения. Позднее эти клетки полностью некротизируются, слущиваются в просвет канальцев и могут кальцифицироваться. При отравлении тетрахлоридом углерода происходит накопление нейтральных липидов с последующим некрозом эпителия. Этиленгликоль вызывает баллонную или гидропическую (вакуольную) дистрофию эпителия проксимальных извитых канальцев, при этом в просвете канальцев часто обнаруживают кристаллы оксалата кальция.

Клинические признаки. Клинические проявления ОПП очень вариабельны. В классических случаях наблюдают начальную стадию, развернутую стадию и стадию восстановления.

Начальная стадия продолжается ≈ 36 час. При ишемическом ОПП первичны клинические проявления терапевтической, хирургической или акушерской патологии, которая стала причиной повреждения почек. Единственный признак поражения почек — незначительное снижение диуреза и увеличение уровня азотистых шлаков. В этом случае олигурию можно объяснить преходящим снижением кровотока и СКФ.

Для *развернутой стадии* характерны стойкое снижение диуреза (до 40–400 мл/сут), водно-солевая перегрузка, повышение уровня азотистых шлаков, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и другие проявления уремии. Для преодоления олигурического криза необходимы контроль и коррекция водно-солевого баланса организма. В тяжелой ситуации нужен диализ.

Стадия восстановления характеризуется стойким увеличением диуреза до 3 л/сут. Из-за сохраняющегося повреждения канальцев с мочой теряется большое количество воды, натрия и калия. Основной клинической проблемой становится уже гипокалиемия, а не гиперкалиемия. На этой стадии заболевания пациенты особенно чувствительны к инфекции. Постепенно функция канальцев и способность почек концентрировать мочу восстанавливаются. В это время уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови начинают возвращаться к нормальным значениям. Легкие нарушения тубулярной функции почек могут сохраняться несколько месяцев, но большинство пациентов на этой стадии заболевания выздоравливают полностью.

Прогноз ОПП зависит от клинической картины. При нефротоксическом ОПП полное выздоровление наиболее вероятно при отсутствии серьезных токсических повреждений других органов, например печени или сердца. При современном поддерживающем лечении выздоравливают 95% пациентов из тех, которые выжили после начальной стадии заболевания. Однако при септическом шоке, тяжелых ожогах или других

причинах полиорганной недостаточности летальность может превышать 50%.

В ≈ 50% случаев ОПП олигурия не развивается, напротив, увеличивается объем мочи. Это так называемое *неолигурическое ОПП*, которое наблюдается особенно часто после воздействия нефротоксинов и характеризуется благоприятным клиническим течением.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Термин «тубулоинтерстициальный нефрит» объединяет группу заболеваний с гистологическими и функциональными изменениями, затрагивающими преимущественно канальцы и интерстиций. Хронические тубулоинтерстициальные повреждения могут развиваться на фоне заболеваний, первично поражающих клубочек (*см.* рис. 20.21). Такое поражение клубочка называют *первичным тубулоинтерстициальным нефритом*. Он может стать причиной прогрессирования этих заболеваний [18]. *Вторичный тубулоинтерстициальный нефрит* наблюдается при широком спектре сосудистых, кистозных и метаболических системных заболеваний, являясь их компонентом, например при поликистозной болезни почек и сахарном диабете.

В данном разделе мы рассмотрим заболевания с разными этиологией и патогенезом (табл. 20.8), при которых тубулоинтерстициальное повреждение является наиболее важным. При этих заболеваниях повреждения клубочков и сосудистые нарушения либо незначительные, либо проявляются только при прогрессировании заболевания.

Выделяют два вида тубулоинтерстициального нефрита: острый и хронический. Для *острого тубулоинтерстициального нефрита* типично быстрое нарастание симптоматики. Гистологически он проявляется интерстициальным отеком, часто сопровождающимся лейкоцитарной инфильтрацией стромы и канальцев, а также очаговым некрозом канальцев. Для *хронического тубулоинтерстициального нефрита* характерны преимущественно мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация, выраженный фиброз стромы и распространенная атрофия канальцев. Морфологические признаки, позволяющие отличить острый тубулоинтерстициальный нефрит от хронического: отек, инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами — при острой форме, склероз и атрофия канальцев — при хронической форме.

В отличие от гломерулопатий тубулоинтерстициальный нефрит сопровождается нарушением функции канальцев, а не нефротическим или нефритическим синдромом. Нарушения функции канальцев могут быть малозаметными и проявляться снижением способности почек концентрировать мочу, полиурией, никтурией, потерей солей, метаболическим ацидозом, нарушением канальцевой реабсорбции и секреции. При длительно прогрессирующем тубулоинтерстициальном нефрите его бывает сложно клинически отличить от других заболеваний почек, приводящих к почечной недостаточности.

Рассмотрим далее пиелонефрит и интерстициальные болезни, вызванные лекарственными препаратами. Другие заболевания, перечисленные в табл. 20.8, описаны в других главах данного учебника.

ТАБЛИЦА 20.8 Причины тубулоинтерстициального нефрита

Инфекционные заболевания
Острый бактериальный пиелонефрит
Хронический пиелонефрит, включая рефлюксную нефропатию
Другие (например, вирусные, паразитарные)
Токсины
Лекарственные препараты
Тяжелые металлы
Свинец, кадмий
Метаболические нарушения
Уратная нефропатия
Нефрокальциноз
Острая фосфатная нефропатия
Гипокалиемическая нефропатия
Оксалатная нефропатия
Механические факторы
Хроническая обструкция мочевыводящих путей
Опухоли
Множественная миелома
Иммуноопосредованные заболевания
Отторжение трансплантата
Синдром Шегрена
Саркоидоз
Сосудистые заболевания
Разное
Балканская нефропатия
Нефронофтизис
Идиопатический интерстициальный нефрит

Пиелонефрит и инфекция мочевыводящих путей

Пиелонефрит — одно из самых распространенных заболеваний почек, поражающее лоханку, канальцы и интерстиций. Выделяют две формы данного заболевания. *Острый пиелонефрит* имеет бактериальную природу, при котором поражение почек ассоциируется с инфекцией мочевыводящих путей. *Хронический пиелонефрит* — заболевание почек, в патогенезе которого основную роль играет бактериальная инфекция, однако участвуют и другие факторы, например везикоуретральный рефлюкс, обструкция мочевыводящих путей. Пиелонефрит — серьезное осложнение инфекций мочевыводящих путей, которые поражают мочевой пузырь, почки и их собирательную систему. Бактериальная инфекция нижних мочевыводящих путей может протекать бессимптомно (*бессимптомная бактериурия*) и в большинстве случаев локализуется только в мочевом пузыре, однако всегда может распространиться на почки.

Этиология и патогенез. Более 85% инфекций мочевыводящих путей вызваны грамотрицательными бактериями, обитающими в ЖКТ в норме [63], в основном *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. (в порядке убывания частоты). Инфицировать мочевыводящие пути и почки могут *S. faecalis*, также имеющие кишечное происхождение, а также стафилококки и другие бактерии или грибы. Таким образом, в большинстве случаев пиелонефрит является эндогенной инфекцией.

У иммунокомпрометированных пациентов, особенно после трансплантации органов, инфекция почек может быть вызвана вирусами, например полиомавирусом, цитомегаловирусом и аденовирусом.

Бактерии попадают в почки двумя путями: (1) через кровоток (гематогенная инфекция); (2) через нижние мочевыводящие пути (восходящая инфекция) (рис. 20.26). *Гематогенная инфекция* наблюдается редко и является результатом попадания в почки микроорганизмов из отдаленных очагов при септицемии или инфекционном эндокардите. Гематогенная инфекция возникает преимущественно при обструкции мочевыводящих путей, у ослабленных пациентов и больных, получающих иммуносупрессивную терапию, и обусловлена в основном некишечными микроорганизмами (например, стафилококками, некоторыми грибами и вирусами). *Восходящая инфекция* — самая частая причина пиелонефрита. В норме мочевой пузырь и моча стерильны.

Для развития инфекции мочевыводящих путей необходим ряд условий:

- *колонизация дистального отдела уретры и преддверия влагалища (у женщин) бактериями группы кишечной палочки.* Колонизация обусловлена способностью бактерий к адгезии на эпителии слизистой оболочки уретры. Адгезию обеспечивают специфические молекулы — *адгезины*, расположенные на Р-фимбриях бактерий и взаимодействующие с рецепторами на поверхности уротелия (*см.* главу 8). Например, с инфекцией ассоциируются адгезины, кодируемые геном, который контролирует пиелонефрит-ассоциированные пили {*pap*} [64]. Кроме того, некоторые типы фимбрий обусловливают тропизм к почке, персистирующую инфекцию или усиленную воспалительную реакцию [64];
- *проникновение микроорганизмов из уретры в мочевой пузырь при катетеризации или других инструментальных вмешательствах.* Длительная катетеризация значительно повышает риск инфицирования. У женщин риск инфицирования мочевыводящих путей намного выше, чем у мужчин, что обусловлено более короткой уретрой, отсутствием эндогенных антибактериальных веществ, содержащихся, например, у мужчин в секрете простаты, гормональными изменениями, в результате которых повышаются адгезивные свойства бактерий к слизистой оболочке, травмой уретры при половом акте или комбинацией этих факторов;

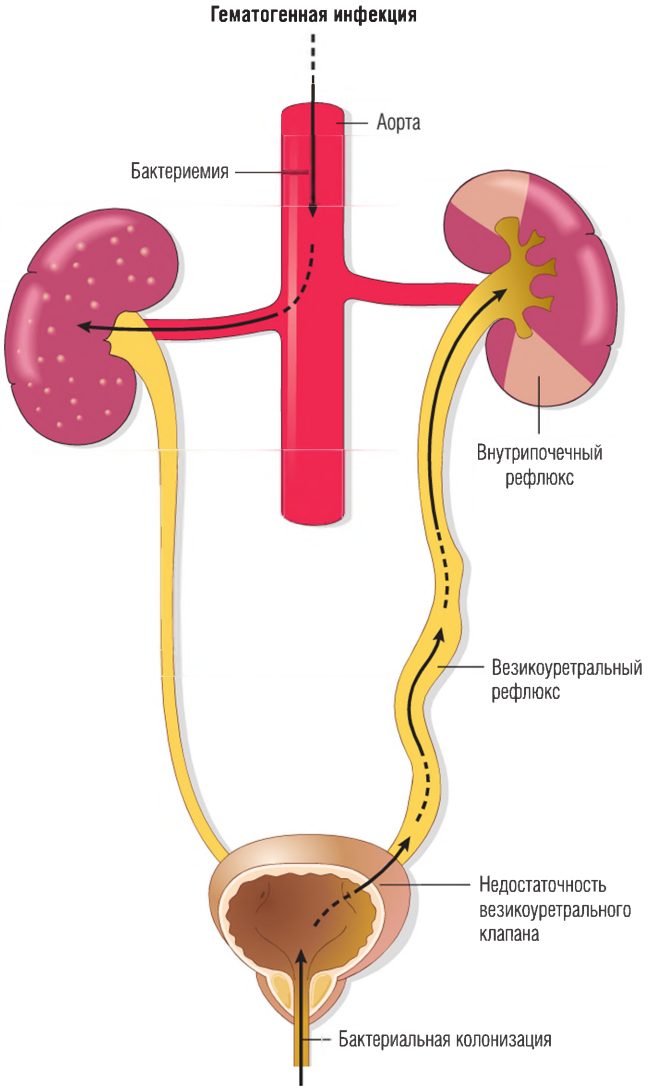


РИС. 20.26 Два пути инфицирования почек: через кровоток (в результате бактериемии) и через нижние мочевыводящие пути. Чаще наблюдается восходящая инфекция (сочетание инфекции мочевого пузыря, везикоуретрального рефлюкса и внутрипочечного рефлюкса).

- *обструкция мочевыводящих путей и стаз мочи.* В норме бактерии, попадающие в мочевой пузырь, удаляются постоянно пульсирующим током мочи и антибактериальными механизмами. Однако обструкция мочевыводящих путей или неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению объема остаточной мочи, в которой попавшие в мочевой пузырь бактерии могут беспрепятственно размножаться, не подвергаясь удалению или разрушению. Так инфекции мочевыводящих путей часто развиваются при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолях или камнях мочевыводящих путей, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, вызванной сахарным диабетом или травмой спинного мозга;
- *везикоуретральный рефлюкс.* В норме в месте соединения мочеточника с мочевым пузырем располагается везикоуретральный клапан, предот-

вращающий ретроградный пассаж мочи, особенно во время мочеиспускания, когда повышается внутрипузырное давление. Недостаточность этого клапана приводит к везикоуретральному рефлюксу (рис. 20.27), что позволяет инфекции распространиться из мочевого пузыря в мочеточник, а затем в почечную лоханку. Недостаточность везикоуретрального клапана, как правило, обусловлена врожденным отсутствием или укорочением интрамурального отдела мочеточника, поэтому мочеточник не сдавливается при мочеиспускании. Кроме того, инфекция мочевого пузыря сама по себе может вызвать или усилить везикоуретральный рефлюкс, особенно у детей (вероятно, в результате влияния на сократимость мочеточника бактериальных и воспалительных продуктов). Везикоуретральный рефлюкс выявляют у 1–2% здоровых детей [65]. У взрослых приобретенный везикоуретральный рефлюкс может быть результатом атонии мочевого пузыря из-за повреждения спинного мозга. Последствия везикоуретрального рефлюкса сходны с последствиями обструкции мочевыводящих путей: в обоих случаях после мочеиспускания увеличивается объем остаточной мочи, что приводит к росту бактериальной флоры;

- *внутрипочечный рефлюкс*. Недостаточность везикоуретрального клапана и везикоуретральный рефлюкс могут стать причиной попадания инфицированной мочи в лоханку и паренхиму почки через открытые канальцы верхушки сосочка почки, что называют *внутрипочечным рефлюксом*. Внутрипочечный рефлюкс наиболее часто происходит в верхнем и нижнем полюсах почки, где верхушки сосочков более плоские или вогнутые, а не выпуклые остроконечные, характерные для центральной зоны. Внутрипочечный рефлюкс можно диагностировать с помощью цистоуретрографии: в мочевой пузырь через уретру вводят контрастное вещество, снимок делают в момент мочеиспускания. Везикоуретральный рефлюкс выявляют у ≈ 30% младенцев и детей, страдающих инфекцией мочевыводящих путей (*см.* рис. 20.27).

В отсутствие везикоуретрального рефлюкса инфекция обычно локализуется в мочевом пузыре и большинство пациентов с повторной или персистирующей бактериальной колонизацией мочевыводящих путей страдают *циститом* и *уретритом* (инфекцией нижних мочевыводящих путей), а не пиелонефритом.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит — острое гнойное воспаление почки, вызываемое бактериями и иногда вирусами (например, полиомавирусом), попадающими в почку гематогенно при септицемии или восходящим путем при везикоуретральном рефлюксе [66].

Морфология. Патогномоничными для острого пиелонефрита являются очаговое гнойное (субпуративное) воспаление интерстиция, внутриканальцевые скопления нейтрофилов и тубулярный некроз. Нагноение представляет собой отдельные очаговые абсцессы, поражающие одну или обе почки (рис. 20.28), и, захватывая обширные области, приобретает клиновидную форму. Распространение таких абсцессов непредска-

РИС. 20.27 Везикоуретральный рефлюкс, выявленный при цистоуретрографии. Введенное в мочевой пузырь через расширенные мочеточники контрастное вещество заполняет лоханки и чашечки.

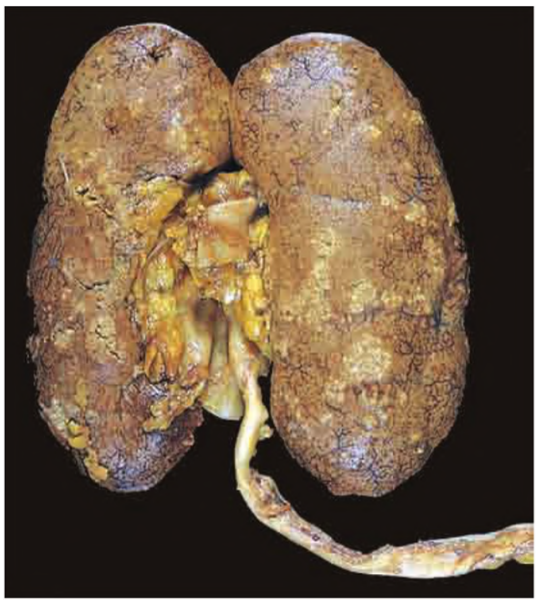


РИС. 20.28 Острый пиелонефрит. Корковый слой с серовато-белыми очагами воспаления и формирующимися абсцессами.

зуемо, но при пиелонефрите, ассоциированном с везикоуретральным рефлюксом, в основном поражаются верхний и нижний полюса почек.

На ранних стадиях инфильтрация нейтрофилами ограничена стромой, затем в патологический процесс вовлекаются канальцы с формированием характерных абсцессов и деструкцией канальцев (рис. 20.29). По канальцам значительные массы нейтрофилов попадают в собирательные трубочки. Клубочки относительно устойчивы к инфекции, но при обширных очагах некроза также разрушаются. Грибковый пиелонефрит (например, кандидозный) часто поражает клубочки.

Острый пиелонефрит приводит к следующим тяжелым осложнениям:

- *папиллярному некрозу*. Развивается преимущественно у больных сахарным диабетом и при обструкции мочевыводящих путей. Папиллярный некроз обычно двухсторонний, но может быть и односторонним. В процесс могут быть вовлечены одна или все пирамиды пораженной почки. На разрезе почки в верхушках сосочков или дистальных двух третях пирамид видны желтовато-белые очаги некроза сосочков (рис. 20.30). При микроскопическом исследовании эти области представлены очагами типичного коагуляционного некроза с сохранением контуров канальцев и скоплением лейкоцитов на границе здоровой и пораженной ткани;
- *пионефрозу*. Наблюдают при тотальной или субтотальной обструкции мочевыводящих путей, особенно верхних отделов. Отток гнойного экссудата нарушается, что приводит к его скоплению в лоханке, чашечках и мочеточнике;
- *перинефральному абсцессу* (распространению гнойного воспаления за пределы капсулы почки в перинефральную клетчатку).

После острой стадии пиелонефрита наступает выздоровление. Инфильтрат из нейтрофилов замещается мононуклеарным инфильтратом, представленным преимущественно макрофагами, плазмоцитами и лимфоцитами (лимфоциты появляются самыми последними). Очаги воспаления в итоге рубцуются, что проявляется очаговыми фиброзными втяжениями коркового вещества почки. Для таких рубцов при микроскопическом исследовании типичны атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, очаговая мозаичная лимфоцитарная инфильтрация, перемежающаяся с участками сохранной паренхимы. Пиелонефритические рубцы практически всегда сочетаются с воспалением, фиброзом и деформацией подлежащих чашечек и лоханки почки, подтверждая роль восходящей инфекции и везикоуретрального рефлюкса в патогенезе заболевания.

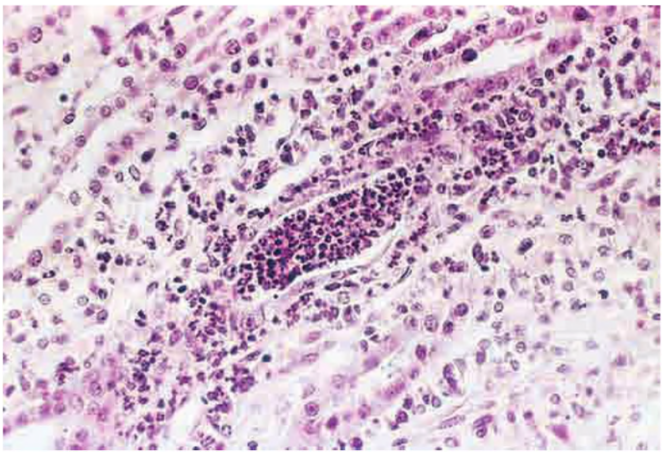


РИС. 20.29 Острый пиелонефрит с выраженным нейтрофильным экссудатом в просвете канальцев и воспалительной инфильтрацией стромы.

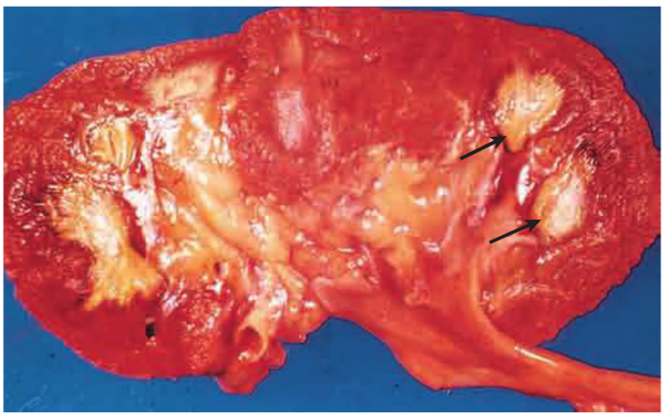


РИС. 20.30 Папиллярный некроз. Желтовато-белые очаги некроза сосочков (*стрелки*).

Клинические признаки. Факторами развития острого пиелонефрита являются:

- *обструкция мочевыводящих путей* (врожденная или приобретенная);
- *инструментальные вмешательства на мочеиспускательном канале* (преимущественно катетеризация);
- *везикоуретральный рефлюкс*;
- *беременность*. У 4–6% беременных наблюдают бактериурию. При отсутствии лечения в 20–40% случаев наблюдается развернутая клиническая картина инфекции мочевыводящих путей;
- *пол и возраст*. После первого года жизни (когда врожденные аномалии у лиц мужского пола уже становятся очевидными) и до 40 лет инфекции чаще развиваются у женщин. В более старшем возрасте увеличивается заболеваемость у мужчин, что связано с гиперплазией предстательной железы и инструментальными вмешательствами на мочеиспускательном канале;
- *предшествующие поражения почки*, обусловливающие внутрипочечное рубцевание и обструкцию;
- *сахарный диабет*, при котором повышается восприимчивость к инфекции, развивается нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и часто проводят инструментальные вмешательства;
- *иммуносупрессия и иммунодефицит*.

Острый пиелонефрит обычно манифестирует внезапно острой болью в области реберно-позвоночного угла и общими признаками инфекции — лихорадкой и недомоганием. Характерны признаки раздражения мочевого пузыря и уретры в виде дизурии и учащенного мочеиспускания. Моча содержит большое количество лейкоцитов (*пиурия*), являющихся дериватом

воспалительного инфильтрата, но пиурия не позволяет отличить инфекцию верхних мочевыводящих путей от инфекции нижних мочевыводящих путей. Наличие *лейкоцитарных цилиндров,* обычно богатых нейтрофилами (гнойные цилиндры), указывает на вовлечение почек, т.к. цилиндры формируются только в канальцах. Для точной диагностики инфекции необходим количественный посев мочи.

Для неосложненного острого пиелонефрита свойственно благоприятное течение. Симптомы обычно исчезают через несколько дней после назначения соответствующей антибактериальной терапии. Однако бактерии в моче могут персистировать, возможны рецидивы инфекции с новыми серотипами *E. coli* или с другими микроорганизмами. При наличии неустраненной обструкции мочевыводящих путей, сахарного диабета и иммунодефицита острый пиелонефрит протекает тяжелее, с повторными эпизодами септицемии. Присоединение *папиллярного некроза* может привести к острой почечной недостаточности.

Причиной острого пиелонефрита в пересаженной почке чаще всего является *полиомавирус*. Латентное носительство этого вируса широко распространено в общей популяции, но иммуносупрессия реципиента в 1–5% случаев может привести к активации латентной инфекции, развитию нефропатии и недостаточности трансплантата почки [67]. Такой вариант пиелонефрита в настоящее время называют *полиомавирусной нефропатией*. Для нее характерно поражение вирусом ядер клеток эпителия канальцев, приводящее к увеличению размеров ядра и формированию внутриядерных включений (цитопатическое действие вируса). Обнаружить внутриядерные включения можно при световой микроскопии, а кристаллоподобную решетку, состоящую из вирионов, — при электронной микроскопии (рис. 20.31). Терапия направлена на уменьшение иммуносупрессии.

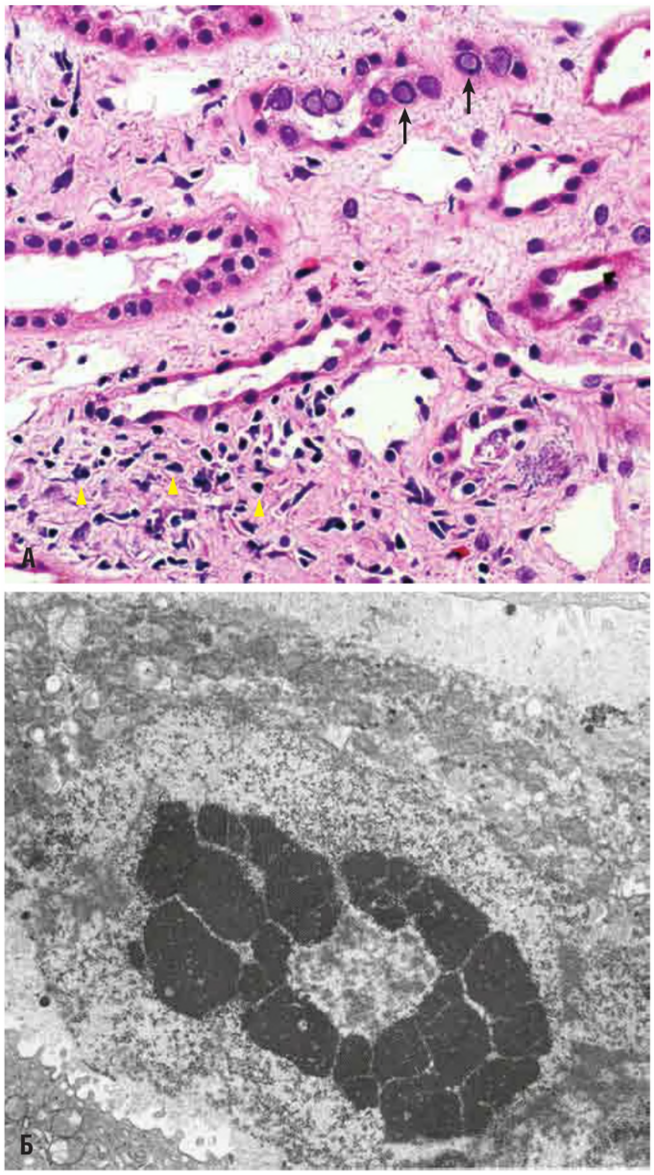


РИС. 20.31 Полиомавирусная нефропатия. **(А)** Увеличенные клетки эпителия почечных канальцев с внутриядерными включениями (*стрелки*) и воспалением стромы (*острия стрелок*). **(Б)** Внутриядерные вирусные включения (электронная микроскопия) [предоставлено Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA].

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит — это заболевание, при котором хроническое тубулоинтерстициальное воспаление и рубцевание поражают чашечки и лоханки (рис. 20.32). Повреждение чашечно-лоханочного аппарата — важнейшее проявление заболеваний, вызываемых различными этиологическими агентами и приводящих к хроническим заболеваниям почек (чашечки не поражаются только при анальгетической нефропатии).

Хронический пиелонефрит — признак терминальной стадии хронической болезни почек. До того как стали выявлять рефлюкс, хронический пиелонефрит диагностировали только у 10–20% больных в отделениях трансплантации почки или диализа. Хронический пиелонефрит остается причиной поражения почек у детей с тяжелой патологией нижних мочевыводящих путей.

Хронический пиелонефрит можно разделить на две формы: рефлюксный хронический пиелонефрит и обструктивный хронический пиелонефрит.

Рефлюксный хронический пиелонефрит. Самая частая причина хронического пиелонефрита с рубцеванием почки — *рефлюксная нефропатия*. Рефлюксная нефропатия обычно проявляется в раннем детстве из-за присутствия инфекции мочевыводящих путей и врожденных везикоуретрального и внутрипочечного рефлюксов. Рефлюксы могут быть односторонними и двухсторонними, что приводит соответственно к поражению одной или обеих почек с развитием склероза, атрофии и хронической почечной недостаточности. Везикоуретральный рефлюкс при выраженной обструкции может стать причиной поражения почки без инфицирования (так называемый *асептический рефлюкс*).

Обструктивный хронический пиелонефрит. Ранее уже было отмечено, что обструкция мочевыводящих путей предрасполагает к развитию почечной инфекции. Рецидивирующая инфекция на фоне диффуз-

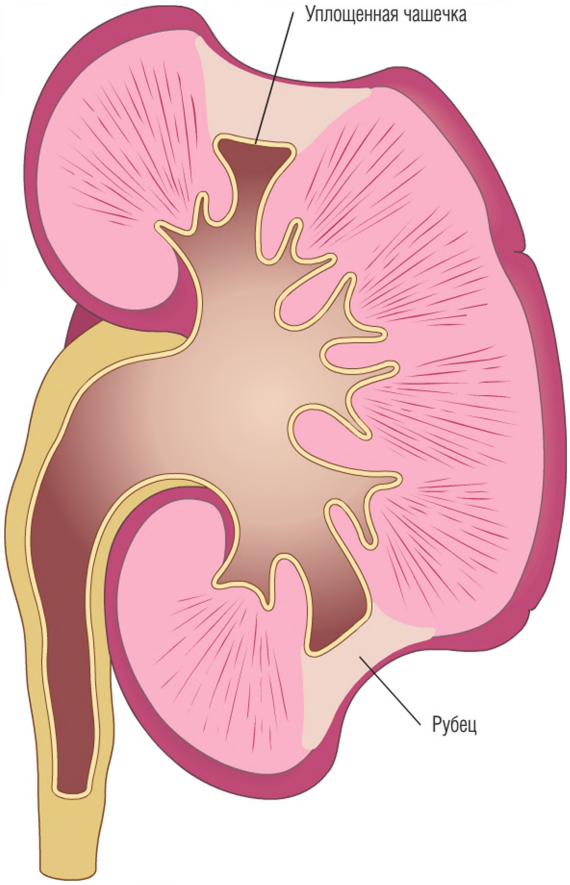


РИС. 20.32 Типичное расположение рубцов при хроническом пиелонефрите, ассоциированном с везикоуретральным рефлюксом. Рубцы обычно располагаются у полюсов почки, а чашечки в этой зоне уплощены.

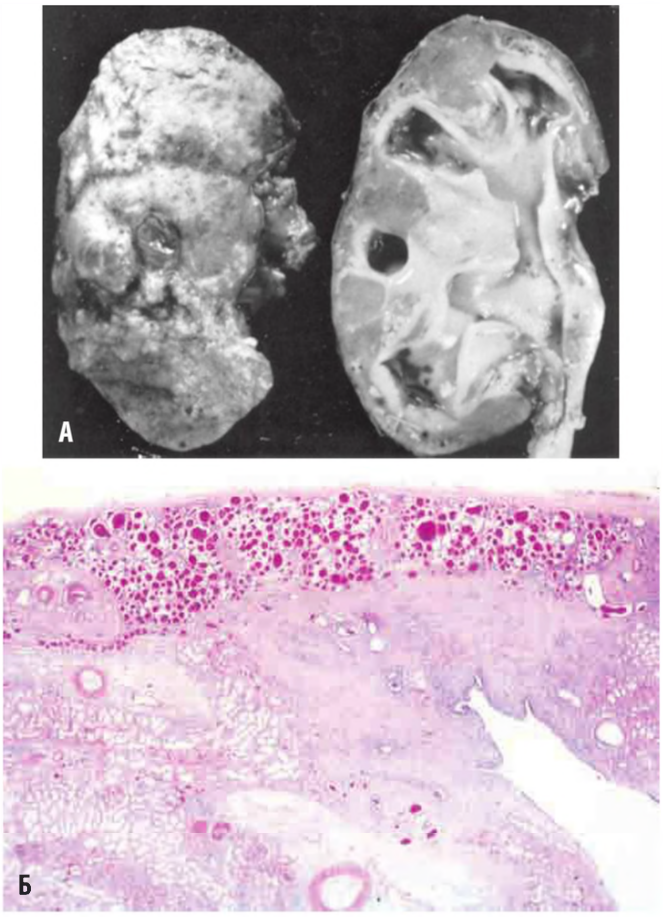


РИС. 20.33 Хронический пиелонефрит. **(А)** На поверхности почки (*слева*) видны неравномерные рубцы, а на разрезе почки (*справа*) — уплощенные чашечки. Мочеточник расширен и утолщен, что согласуется с хроническим везикоуретральным рефлюксом. **(Б)** При малом увеличении видны рубец на границе мозгового и коркового вещества, расширение и деформация чашечек, а также тиреоидизация канальцев.

ных или локальных обструктивных изменений приводит к повторным воспалениям и рубцеванию почки (клиническая картина обструктивного хронического пиелонефрита). В этих условиях обструкция ведет к атрофии паренхимы, и в конечном итоге иногда трудно отличить последствия инфекции от изменений, обусловленных обструкцией. Заболевание может быть двухсторонним, например при синдроме заднего уретрального клапана (аномалии, которая без лечения приведет к почечной недостаточности), или односторонним (например, при камне в мочеточнике или его односторонней обструктивной аномалии).

Морфология. Характерные признаки хронического пиелонефрита видны уже при макроскопическом исследовании (рис. 20.33, *см. также* рис. 20.32). На поверхности почек образуются рубцы неправильной формы. При двухстороннем поражении рубцы несимметричны, в отличие от диффузных симметричных рубцов при хроническом гломерулонефрите. Отличительным признаком хронического пиелонефрита являются грубые дискретные кортикомедуллярные рубцы над расширенными уплощенными чашечками и сглаженными сосочками (*см.* рис. 20.33). Количество рубцов варьирует от одного до нескольких на одной или обеих почках. Большинство рубцов располагается в верхнем и нижнем полюсах почки, что соответствует частоте внутрипочечного рефлюкса в этих местах.

Микроскопические изменения затрагивают в основном интерстициальную ткань и канальцы. В одних участках канальцы атрофированы, в других — гипертрофированы и дилатированы. Расширенные канальцы, выстланные уплощенным эпителием, могут быть заполнены коллоидными цилиндрами (*тиреоидизация канальцев*). В коре и мозговом веществе почки отмечают выраженные в разной степени хроническое воспаление интерстиция и фиброз. При активной инфекции характерна нейтрофильная инфильтрация интерстиция и наличие лейкоцитарных цилиндров в канальцах. Дуговые и междольковые артерии в зоне рубцов поражены облитерирующим интимальным склерозом. При наличии гипертензии развиваются артериосклероз и гиалиноз во всей почке. Вокруг эпителия чашечек, как правило, наблюдаются выраженный хронический воспалительный инфильтрат и фиброз. Клубочки могут быть нормальными, либо присутствуют перигломерулярный фиброз или другие изменения, включая ишемическую фиброзную облитерацию и обусловленные гипертензией. У больных рефлюксным хроническим пиелонефритом в поздней стадии при развитии протеинурии формируется ФСГС (*см.* далее).

Ксантогранулематозный пиелонефрит — необычная и относительно редкая форма хронического пие-

лонефрита, характеризующаяся инфильтратом из пенистых макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и немногочисленных гигантских клеток. Данное заболевание часто ассоциировано с обструкцией и инфицированием *Proteus* spp., что характеризуется формированием крупных узлов желто-оранжевого цвета, которые можно принять за почечно-клеточную карциному.

Клинические признаки. Обструктивный хронический пиелонефрит может начинаться бессимптомно или проявляться развернутой клинической картиной рецидивирующего острого пиелонефрита (боль в спине, лихорадка, часто пиурия и бактериурия). В большинстве случаев рефлюксный хронический пиелонефрит начинается без явной симптоматики, поэтому его обнаруживают относительно поздно в связи с постепенным развитием почечной недостаточности и гипертензии, выявляя главным образом во время диспансеризации пиурию и бактериурию. Рефлюксную нефропатию часто обнаруживают у детей с гипертензией при поиске причины ее развития. Из-за нарушения функции канальцев, особенно их способности концентрировать мочу, развиваются полиурия и никтурия. При радиографическом исследовании отмечают асимметричное сморщивание почек с характерными грубыми рубцами, уплощением и деформацией чашечек. Может наблюдаться значительная бактериурия, но на поздних стадиях заболевания она часто отсутствует.

Несмотря на слабовыраженную протеинурию при хроническом пиелонефрите у некоторых больных с рубцеванием почек через несколько лет развивается ФСГС с выраженной протеинурией, в основном на уровне значений при нефротическом синдроме. При этом часто отсутствует инфекция или везикоуретральный рефлюкс. ФСГС и протеинурия являются неблагоприятными прогностическими признаками (увеличивается вероятность наступления терминальной стадии хронической болезни почек). Как уже обсуждалось ранее, ФСГС может быть следствием адаптивного механизма в ответ на снижение объема почечной паренхимы при формировании пиелонефритических рубцов (*аблационная нефропатия*).

Лекарственно-индуцированный и токсин-индуцированный тубулоинтерстициальный нефрит

Токсины и лекарственные препараты могут приводить к повреждению почек следующим образом: (1) запуская интерстициальные иммунные реакции; например, метициллин вызывает острый нефрит гиперчувствительности; (2) вызывая острую почечную недостаточность; (3) вызывая незначительные повреждения канальцев, которые в совокупности через много лет приводят к хронической почечной недостаточности [68]. Последний вариант наиболее опасен, т.к. клинически распознать его трудно до проявлений нарушения функции почек. Примером является анальгетическая нефропатия, которую диагностируют только при развитии хронической почечной недостаточности.

Острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит

Это хорошо известная неблагоприятная реакция организма человека на постоянное увеличение количества принимаемых лекарственных средств. Острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит, впервые описанный после приема сульфаниламидов, чаще всего развивается в ответ на прием синтетических пенициллинов (ампициллина, метициллина) и других синтетических антибиотиков (например, рифампина), а также тиазидных диуретиков, НПВС и иных лекарственных препаратов (циметидина, аллопуринола). Заболевание развивается в среднем в течение 15 сут (от 2 до 40 сут) после приема препарата и характеризуется *лихорадкой, эозинофилией* (иногда транзиторной), *сыпью* (≈ 25%) и *нарушениями функции почек* (гематурией, небольшой протеинурией, лейкоцитурией, часто с эозинофилами). В ≈ 50% случаев повышается уровень креатинина в сыворотке крови и развивается острая почечная недостаточность с олигурией, особенно у пожилых пациентов.

Патогенез. Большинство проявлений заболевания свидетельствует об иммунной реакции. Иммунный ответ — проявление идиосинкразии и не зависит от дозы препаратов. Клиническими доказательствами реакции гиперчувствительности являются латентный период, сыпь, эозинофилия, отсутствие дозозависимости, появление реакции гиперчувствительности при повторном введении того же лекарственного средства или препаратов с перекрестной реактивностью. У некоторых пациентов повышается уровень IgE в сыворотке крови, в очагах поражения обнаруживается большое количество IgE-содержащих плазматических клеток и базофилов, что позволяет предположить участие в патогенезе заболевания *реакции гиперчувствительности типа I*, опосредованной IgE (*см.* главу 6). В других случаях преимущественно мононуклеарная или гранулематозная реакция, а также положительный кожный тест на лекарственные гаптены указывают на *реакцию гиперчувствительности замедленного типа* (тип IV), опосредованную Т-лимфоцитами.

Наиболее вероятна следующая последовательность событий: лекарственные препараты, выступая в роли гаптенов, ковалентно связываются с цитоплазматическими или внеклеточными компонентами эпителия канальцев и становятся иммуногенными, затем происходит повреждение эпителия и базальной мембраны, обусловленное IgE и/или клеточно-опосредованной иммунной реакцией.

Морфология. При гистологическом исследовании основные изменения сосредоточены в интерстиции: как правило, выраженный отек, мононуклеарная (преимущественно лимфоцитарная и макрофагальная) инфильтрация. Часто наблюдается большое количество эозинофилов и нейтрофилов, расположенных крупными скоплениями (рис. 20.34). Иногда можно обнаружить небольшое количество плазмоцитов и базофилов. При приеме некоторых лекарственных препаратов (например, тиазидных диуретиков и метициллина) могут формироваться гранулемы без некроза, содержащие гигантские клетки. В большинстве случаев отмечают

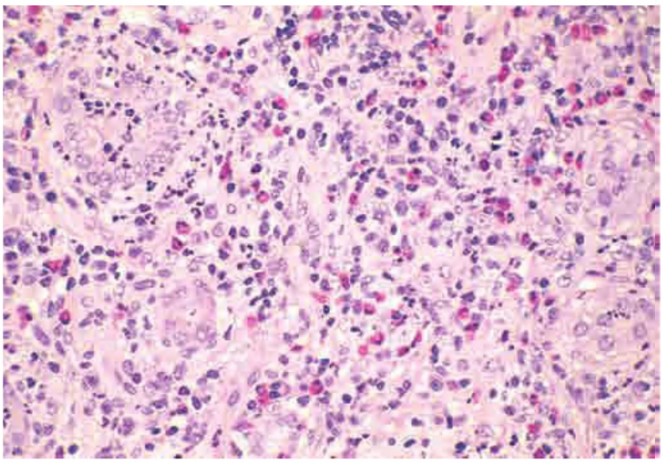


РИС. 20.34 Острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит с выраженной эозинофильной и мононуклеарной воспалительной инфильтрацией [предоставлено Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

лимфоцитарную инфильтрацию канальцев (так называемый *тубулит*). Наблюдаются некроз различной степени и регенерация канальцев. Клубочки обычно не изменены, за исключением некоторых случаев заболевания, обусловленных НПВС, когда развиваются конкурирующие болезнь минимальных изменений и нефротический синдром (*см.* далее).

Клинические признаки. Крайне важно распознать почечную недостаточность, вызванную лекарственным средством, т.к. его отмена в большинстве случаев приводит к восстановлению функции почек в течение нескольких месяцев. У пожилых пациентов иногда происходят необратимые повреждения. Важно также помнить что, несмотря на высокую частоту лекарственного тубулоинтерстициального нефрита, у многих пациентов (≈ 30–40%) установить инициирующий препарат и механизм развития заболевания не удается.

Анальгетическая нефропатия

Анальгетическая нефропатия — вариант хронической болезни почек, вызванной чрезмерным употреблением обезболивающих препаратов и морфологически характеризующейся хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и папиллярным некрозом [69]. Такое поражение почек впервые было описано после приема фенацетинсодержащих препаратов — комплексных анальгетиков, имеющих в своем составе ацетилсалициловую кислоту, кофеин, ацетаминофен (производное фенацетина) и кодеин.

Распространенность анальгетической нефропатии отражает потребление обезболивающих препаратов в различных популяциях во всем мире. В некоторых областях Австралии анальгетическая нефропатия занимала ведущее место среди причин хронической почечной недостаточности до тех пор, пока мероприятия, направленные на улучшение состояния здоровья населения, не уменьшили ее значимость. Распространение анальгетической нефропатии в США относительно невелико и варьирует в зависимости от географического региона: наибольшая частота отмечается в южных штатах. В Австралии, Европе и США доля анальгетической нефропатии среди пациентов на диализе ранее составляла 9, 3 и 1% соответственно. Использование современных методов лечения терминальной стадии хронической болезни почек при сахарном диабете позволило снизить этот процент. Пациенты с анальгетической нефропатией, как правило, ранее принимали большие дозы комбинированных препаратов, состоящих по крайней мере из двух жаропонижающих анальгетиков. Большинство пациентов с анальгетической нефропатией принимали фенацетинсодержащие препараты (при использовании ацетилсалициловой кислоты, фенацетина или ацетаминофена в виде монотерапии анальгетическая нефропатия наблюдается нечасто). В большинстве стран частота анальгетической нефропатии снизилась после введения контроля за продажами или запрета фенацетина и фенацетинсодержащих препаратов, но проблема не была решена полностью, поскольку остались доступными другие анальгетики.

Патогенез. В эксперименте папиллярный некроз легко индуцировать комбинацией ацетилсалициловой кислоты и фенацетина, обычно с ограничением потребления воды. В настоящее время известно, что в последовательности процессов, ведущих к повреждению почек, первым звеном является папиллярный некроз, затем из-за затрудненного оттока мочи развивается тубулоинтерстициальный нефрит. Ацетаминофен приводит к истощению глутатиона в клетках, в результате происходит их повреждение продуктами окисления. Ацетилсалициловая кислота потенцирует повреждения, подавляя сосудорасширяющий эффект простагландинов, что приводит к ишемии пирамид. Таким образом, повреждение сосочков почек может быть обусловлено сочетанием прямого токсического действия метаболитов фенацетина и ишемии как на тубулярные клетки, так и на сосуды.

Морфология. При макроскопическом исследовании почки выглядят нормальными или немного уменьшенными в размерах, в коре отмечаются участки атрофии над некрозом сосочка. В сосочках наблюдаются различные стадии некроза и кальцификация (рис. 20.35), при этом могут отторгаться и выводиться с мочой целые фрагменты некротизированных сосочков. Эти изменения отличаются от поражения при сахарном диабете, когда наблюдается одинаковая стадия некроза. При микроскопическом исследовании на ранних стадиях заболевания некроз очаговый, на более поздних — тотальный, часто остаются лишь контуры канальцев.

В коре отмечаются атрофия и утрата канальцев, интерстициальный фиброз и воспаление. Эти изменения обусловлены преимущественно обструктивной атрофией, вызванной повреждением канальцев. Бертиниевы колонны обычно в атрофический процесс не вовлечены.

Клинические признаки. Анальгетическую нефропатию в большинстве случаев наблюдают у женщин. Заболевание особенно распространено среди пациентов с частой головной и мышечной болью и психоневротическими нарушениями. Раннее клиническое проявление — нарушение способности почек

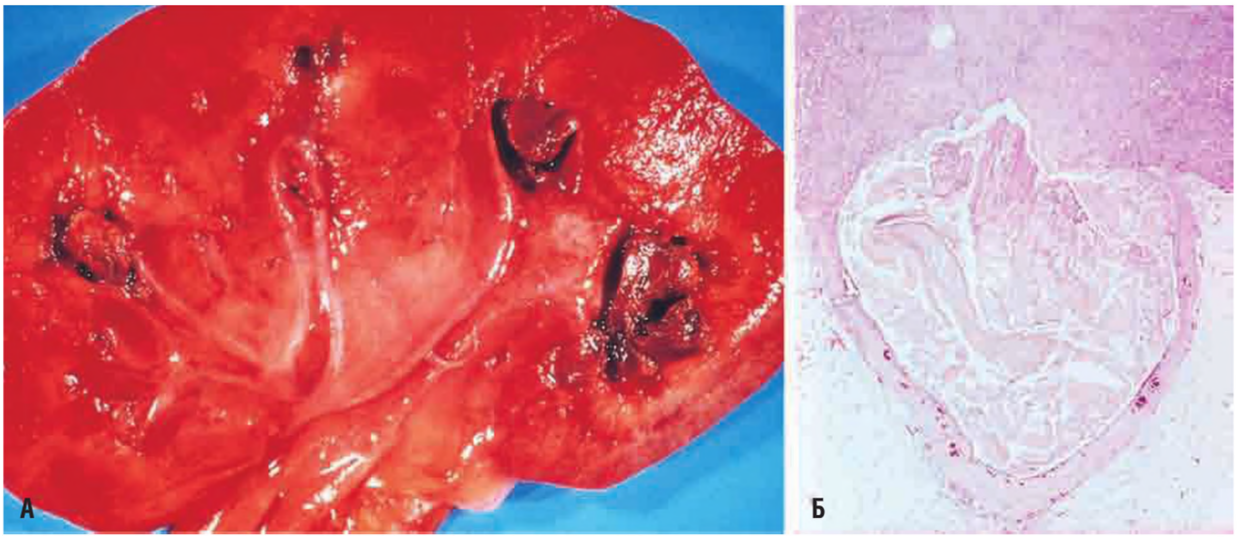


РИС. 20.35 Анальгетическая нефропатия. **(А)** Некроз сосочка: бесформенные коричневые массы, заполняющие лоханку. **(Б)** Микрофотография выраженного фиброза мозгового вещества [предоставлено Dr. F.J. Gloor, Institut für Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland].

концентрировать мочу, что характерно для папиллярных повреждений. Приобретенный ацидоз в дистальных канальцах способствует развитию камней. Анальгетическая нефропатия обычно сопровождается головной болью, гипертензией, нарушениями функций желудочно-кишечного тракта, анемией. Осложнение в виде инфекции мочевыводящих путей возникает в ≈ 50% случаев. Иногда в результате отторжения фрагментов некротизированных сосочков и обструкции мочеточников может развиться почечная колика или макрогематурия. Для диагностики папиллярного некроза и кальциноза можно использовать магнитно-резонансную и компьютерную томографии. Прогрессирующее нарушение функции почек может привести к хронической почечной недостаточности, но при отмене препарата функция почек может стабилизироваться или значительно улучшиться.

К сожалению, у небольшого количества пациентов с анальгетической нефропатией развивается *переходноклеточная папиллярная карцинома лоханки*. До сих пор не установлено, обладают ли метаболиты фенацетина и другие анальгетики канцерогенными свойствами.

Папиллярный некроз не является патогномоничным признаком анальгетической нефропатии. Такой некроз также наблюдается на фоне сахарного диабета, обструкции мочевыводящих путей, серповидноклеточной анемии (*см.* далее), иногда при туберкулезе почек. В табл. 20.9 перечислены некоторые характеристики папиллярного некроза разной этиологии.

Нефропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными средствами

НПВС — один из наиболее распространенных классов лекарственных препаратов, используемых в настоящее время, вызывает повреждения почек. Хотя такие осложнения редки, их следует учитывать при назначении НПВС пациентам из группы риска развития патологии почек. Большинство НПВС являются неселективными ингибиторами COX. Побочный эффект обусловлен ингибированием COX-зависимого синтеза простагландинов. Селективные ингибиторы COX-2 в меньшей степени травмируют желудок и повреждают почки, поскольку COX-2 синтезируется в почках человека [70].

ТАБЛИЦА 20.9 Причины папиллярного некроза

	Сахарный диабет	Анальгетическая нефропатия	Серповидно-клеточная анемия	Обструкция
Соотношение мужчин и женщин	1 : 3	1 : 5	1 : 1	9 : 1
Время развития папиллярного некроза	10 лет	7 лет злоупотребления анальгетиками	Вариабельно	Вариабельно
Инфекции	80%	25%	±	90%
Кальцификация	Редко	Часто	Редко	Часто
Количество вовлеченных сосочков	Несколько, все на одной стадии некроза	Почти все, но стадии некроза разные	Мало	Вариабельно

[Seshan S et al. (eds): Classification and Atlas of Tubulointerstitial and Vascular Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.]

Нефропатия, ассоциированная с НПВС, может быть представлена следующими состояниями:

- *острой почечной недостаточностью* гемодинамического генеза, вызванной снижением синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Вероятность этого осложнения особенно высока при наличии других заболеваний почек, приводящих к гиповолемии;
- *острым тубулоинтерстициальным нефритом*, обусловленным реакцией гиперчувствительности и приводящим к острой почечной недостаточности (*см.* ранее);
- *острым тубулоинтерстициальным нефритом с болезнью минимальных изменений*. Сочетание этих двух состояний (одно приводит к почечной недостаточности, другое — к нефротическому синдрому) предполагает развитие реакции гиперчувствительности, вовлекающей интерстиций и, вероятно, клубочки, а также повреждение подоцитов, вызванное цитокинами в ходе воспаления;
- *мембранозной нефропатией с нефротическим синдромом* неясной этиологии.

Аристолохиевая нефропатия

Это недавно установленный вид хронического тубулоинтерстициального нефрита, вызываемого аристолохиевой кислотой (добавка, входящая в состав некоторых растительных лекарственных средств). Аристолохиевая кислота образует ковалентные связи с молекулами ДНК, что приводит к характерной картине почечной недостаточности с интерстициальным фиброзом и относительно небольшим лейкоцитарным воспалительным инфильтратом. Поступление в организм аристолохиевой кислоты провоцирует симптомы, похожие на таковые при *балканской нефропатии* — эндемичного для этой географической зоны тубулоинтерстициального нефрита [71]. При аристолохиевой нефропатии, как и при анальгетической, увеличивается риск развития карцином почек и мочевыводящих путей.

Другие тубулоинтерстициальные болезни почек

Уратная нефропатия

При гиперурикемических нарушениях существуют три вида нефропатий:

- *острая мочекислая нефропатия*. Обусловлена образованием кристаллов из солей мочевой кислоты в канальцах, чаще всего в собирательных трубочках, что приводит к обструкции нефрона и острой почечной недостаточности. Этот вариант заболевания чаще всего развивается после химиотерапии по поводу лимфомы или лейкемии. Лекарственные препараты усиливают гибель опухолевых клеток, и при распаде нуклеиновых кислот образуется мочевая кислота. Кристаллизации мочевой кислоты способствует кислая среда в собирательных трубочках;
- *хроническая уратная нефропатия*, или *подагрическая нефропатия*. Развивается у пациентов, длительно страдающих гиперурикемией (*подагрой*). Заболевание характеризуется образованием отложений из мононатриевой соли мочевой кислоты (*уратов*) в кислой среде дистальных канальцев, собирательных трубочек и интерстиция. Депозиты представляют собой двупреломляющие игольчатые кристаллы либо в просвете канальцев, либо в интерстиции и имеют специфические гистологические признаки (рис. 20.36). При хронической уратной нефропатии из уратов, многоядерных гигантских клеток инородных тел, других мононуклеарных клеток и фиброза формируются *тофусы* (*см.* главу 26). Обструкция канальцев уратами приводит к атрофии и рубцеванию коры. Часто наблюдается утолщение стенок артерий и артериол, вызванное гипертензией, которая нередко развивается при подагре. Клинически хроническая уратная нефропатия имеет скрытое течение с медленным прогрессированием патологического процесса в канальцах. Подагрическая нефропатия имеет те же признаки, что и хроническая нефропатия, которая развивается после воздействия свинца (и при употреблении самогона, контаминированного свинцом);
- *нефропатия с нефролитиазом*. Камни в мочевыводящих путях формируются у 22% пациентов, страдающих подагрой, и у 42% пациентов при вторичной гиперурикемии (*см.* далее).

Гиперкальциемия и нефрокальциноз

Заболевания, ассоциированные с гиперкальциемией, например гиперпаратиреоз, множественная миелома, интоксикация витамином D, метастазы злокачественной опухоли, молочно-щелочной синдром (избыточное потребление кальция), могут привести к формированию кальциевых камней и отложению кальция в

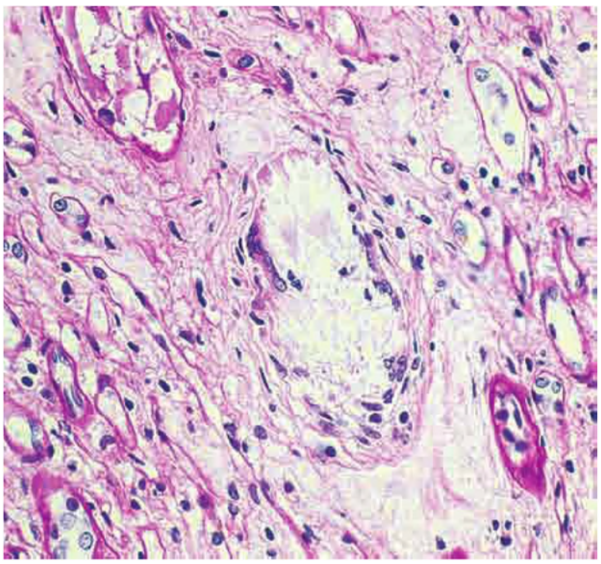


РИС. 20.36 Уратные кристаллы в мозговом веществе почки с фиброзом и многоядерными гигантскими клетками по периферии.

почке — *нефрокальциноз*. Выраженный нефрокальциноз при определенных условиях может вызвать хронический тубулоинтерстициальный нефрит и почечную недостаточность.

Самое раннее повреждение эпителиальных клеток канальцев при *гиперкальциемии* — деформация митохондрий. Позднее в митохондриях, цитоплазме и базальной мембране появляются депозиты кальция. Кальцифицированный клеточный детрит приводит к обструкции просвета канальцев, обструктивной атрофии нефронов, вторичному интерстициальному фиброзу и воспалению. В результате атрофируются целые области коры, дренирующиеся кальцифицированными канальцами, что сопровождается чередованием участков с нормальной и фиброзированной паренхимой.

Самое раннее клиническое проявление *нефрокальциноза* — нарушение способности почек концентрировать мочу. Могут быть и другие признаки нарушения функции канальцев, например ацидоз и нефрит из-за потери солей. При дальнейшем повреждении канальцев развивается медленно прогрессирующая почечная недостаточность, причиной которой, как правило, становится нефрокальциноз, но у многих больных кальциевые камни образуются на фоне вторичного пиелонефрита.

Острая фосфатная нефропатия

Потребление *per os* пациентами больших доз растворов фосфатов при подготовке к колоноскопии приводит к накоплению фосфата кальция в канальцах [72]. Обычно у таких пациентов признаков гиперкальциемии нет, но повышение фосфатной нагрузки на фоне возможной дегидратации организма вызывает кристаллизацию фосфата кальция. Обычно почечная недостаточность развивается через несколько недель после колоноскопии, а функция почек восстанавливается в дальнейшем только частично.

Миеломная нефропатия

Экстраренальные злокачественные опухоли, особенно гемопоэтического происхождения, поражают почки различным образом (табл. 20.10). Чаще всего вовлекаются канальцы и интерстиций из-за осложнений опухолевого процесса (гиперкальциемии, гиперурикемии, обструкции мочеточника) или осложнений лучевой терапии, химиотерапии, а также инфекций на фоне иммуносупрессии. Эти почечные осложнения наблюдаются в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов со злокачественными опухолями. Ограничимся рассмотрением тубулоинтерстициальных повреждений только при *множественной миеломе*, поскольку они при этом заболевании иногда доминируют в клинической картине.

В 50% случаев множественной миеломы и наследственных лимфоплазмоцитарных пролиферативных заболеваний развивается явная почечная недостаточность. Рассмотрим некоторые факторы повреждения почек:

- *протеинурия Бенс-Джонса и миеломная нефропатия*. Основная причина нарушения функции почек связана с выделением белка Бенс-Джонса (легких цепей Ig) с мочой. Степень почечной недостаточности коррелирует с уровнем этого белка в моче. По-видимому, существует два механизма токсического действия белка Бенс-Джонса на почки: (1) некоторые легкие цепи Ig из-за своих физико-химических свойств оказывают токсическое действие на эпителий канальцев; (2) белки Бенс-Джонса соединяются с гликопротеином мочи (белок Тамма–Хорсфалла) в кислой среде, формируя крупные цилиндры, обтурирующие просвет канальцев и вызывающие характерную воспалительную реакцию;
- *амилоидоз* AL-типа формируется из свободных легких цепей (обычно λ-типа), которые присутствуют у 6–24% больных множественной миеломой;
- *болезнь отложения легких цепей*. У некоторых пациентов легкие цепи Ig (чаще κ-типа) накапливаются в БМК и мезангии в нефибриллярной форме, вызывая гломерулопатию (*см.* ранее), или в базальной мембране эпителия канальцев, что может привести к тубулоинтерстициальному нефриту;
- *гиперкальциемия* и *гиперурикемия*.

ТАБЛИЦА 20.10 Поражения почек, обусловленные экстраренальными злокачественными опухолями

Обструкция мочеточника при инвазии опухоли в паренхиму почки
Вазоренальная артериальная гипертензия при инвазии опухоли в паренхиму почки
Гиперкальциемия
Гиперурикемия
Амилоидоз AL-типа
Экскреция атипичных белков при множественной миеломе
Гломерулопатии Вторичная мембранозная нефропатия при карциноме Болезнь минимальных изменений при болезни Ходжкина Мембранопролиферативный гломерулонефрит при лейкемиях и лимфомах Болезнь отложения легких цепей
Последствия облучения, химиотерапии, вторичной инфекции

Морфология. При миеломной нефропатии тубулоинтерстициальные изменения имеют характерную морфологическую картину. Цилиндры белка Бенс-Джонса в канальцах выглядят как аморфные массы от розового до голубого цвета. Иногда они, концентрически расслоившиеся и часто растрескавшиеся, заполняют и растягивают канальцы. Некоторые цилиндры окружены многоядерными гигантскими клетками, происходящими из мононуклеарных фагоцитов (рис. 20.37). В прилегающей интерстициальной ткани обычно наблюдают неспецифическую воспалительную реакцию и фиброз. Иногда цилиндры разрушают стенку канальца, распространяясь из него в интерстиций, в результате развива-

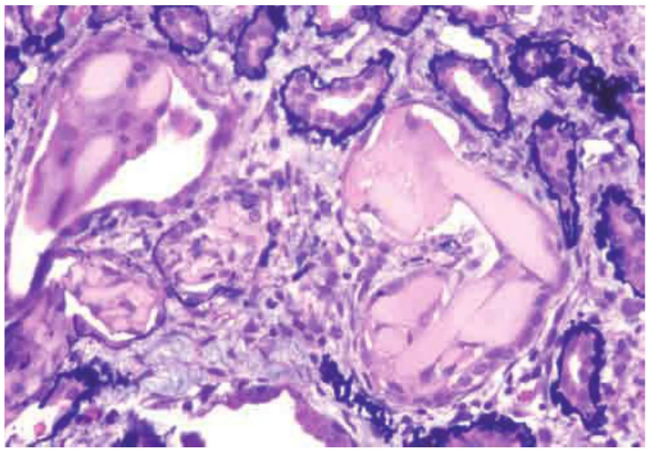


РИС. 20.37 Миеломная нефропатия с характерными тубулярными и угловатыми цилиндрами, окруженными многоядерными гигантскими клетками и макрофагами.

ется гранулематозная воспалительная реакция. Также могут быть признаки амилоидоза, болезни отложения легких цепей, нефрокальциноза и инфекции.

Клинические признаки. Клинические проявления повреждения почек различны. В большинстве случаев медленно развивается *хроническая почечная недостаточность*, которая прогрессирует в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет. В других наблюдениях заболевание манифестирует неожиданно *острой почечной недостаточностью* с олигурией. Провоцирующими факторами при острой форме являются дегидратация, гиперкальциемия, острая инфекция и лечение нефротоксическими антибиотиками. *Протеинурия Бенс-Джонса* наблюдается у 70% пациентов с множественной миеломой. Наличие выраженной протеинурии другого типа (например, альбуминурии) предполагает наличие амилоидоза AL-типа или болезни отложения легких цепей.

Сосудистые болезни почек

Практически при всех болезнях почек в патологический процесс вовлекаются кровеносные сосуды. Системные сосудистые заболевания, например васкулиты, также поражают сосуды почек и имеют большое клиническое значение. Артериальная гипертензия (*см.* главу 11) наиболее тесно связана с почками, т.к. может быть как причиной, так и следствием повышения артериального давления [73].

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕФРОСКЛЕРОЗ

Термин «доброкачественный нефросклероз» используют для обозначения почечной патологии, вызванной склерозом артериол и артерий мелкого калибра. Утолщение стенки сосудов и последующее сужение их просвета приводят к очаговой ишемии паренхимы. В ткани почек развиваются гломерулосклероз и хронические тубулоинтерстициальные повреждения, что приводит к снижению объема функционирующей массы почки. Доброкачественный нефросклероз, выявляемый при аутопсии, обычно обусловлен возрастом пациентов. Данную патологию чаще имеют лица с темным цветом кожи, чем представители европеоидной расы. Доброкачественный нефросклероз может протекать без гипертензии [74, 75], но на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии повышаются частота заболеваемости и выраженность изменений.

Патогенез. В поражении артерий принимают участие два механизма:

- *утолщение медии и интимы* в ответ на гемодинамические, возрастные, генетические нарушения или их комбинацию;
- *гиалиноз стенок артериол*, вызываемый пропитыванием стенок сосудов белками плазмы из-за повреждения эндотелия и отложения матрикса базальной мембраны.

Морфология. Размер почек — в пределах нормы либо несколько уменьшен, масса почек в среднем составляет 110–130 г. Снижение массы почек обусловлено преимущественно фиброзом и сморщиванием коры. Поверхность почек мелкозернистая, напоминает текстуру кожи (рис. 20.38).

При гистологическом исследовании отмечают сужение просвета артериол и мелких артерий, обусловленное утолщением и гиалинозом их стенок (*гиалиновый артериолосклероз*) (рис. 20.39). При макроскопическом исследовании отмечается мелкозернистая поверхность почек. При микроскопическом исследовании обнаруживают участки субкапсулярного фиброза со склерозированными клубочками и малым количеством канальцев, а также сохранные участки паренхимы. В междольковых и дуговых артериях в зоне сужения просвета отмечают гипертрофию медии, расщепление

РИС. 20.38 Мелкозернистая поверхность почки при доброкачественном нефросклерозе.

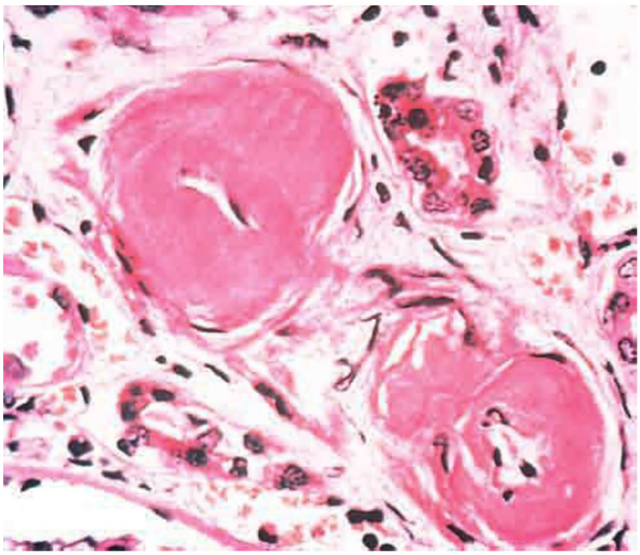


РИС. 20.39 Гиалиновый артериолосклероз. Видны две артериолы с гиалинозом и выраженным утолщением стенки [предоставлено Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX].

эластической мембраны, увеличение миофибробластической ткани в интиме. Эти изменения, называемые *фиброэластической гиперплазией*, часто сопровождаются гиалиновым артериолосклерозом, усиливаются с возрастом и на фоне гипертензии.

Последствием сужения просвета сосудов является *очаговая ишемическая атрофия*: участки атрофии канальцев, интерстициального фиброза и различных изменений клубочков (коллапс БМК, отложение коллагена в пространстве капсулы Боумена, перигломерулярный фиброз и тотальный фиброз клубочков). При выраженных ишемических изменениях, вовлекающих большие участки паренхимы, могут формироваться очаговые рубцы и происходить гистологические изменения, напоминающие компенсаторные (*см.* ранее).

Клинические признаки. При неосложненном доброкачественном нефросклерозе почечная недостаточность не характерна. Почечный кровоток обычно снижается умеренно, при этом СКФ либо остается неизменной, либо незначительно снижается. Изредка отмечается незначительная протеинурия. Среди пациентов с доброкачественным нефросклерозом и гипертензией выделяют три группы с повышенным риском развития почечной недостаточности: представители негроидной расы, пациенты с более высоким артериальным давлением и больные со вторым предрасполагающим заболеванием, особенно с сахарным диабетом. У этих пациентов почечная недостаточность может развиться после длительного течения доброкачественной гипертензии, но более быстрое развитие почечной недостаточности происходит на фоне злокачественной артериальной гипертензии (*см.* далее).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕФРОСКЛЕРОЗ

Злокачественный нефросклероз ассоциируется со злокачественной артериальной гипертензией (*см.* главу 11) [76]. Такая гипертензия может манифестировать внезапно, но чаще ей предшествуют длительная доброкачественная эссенциальная гипертензия, вторичная гипертензия или хроническая болезнь почек, особенно гломерулонефрит или рефлюксная нефропатия. Злокачественная гипертензия является относительно редкой патологией (частота составляет 1–5% среди всех пациентов с гипертензией). Обычно она манифестирует в молодом возрасте, чаще у мужчин и лиц с темным цветом кожи.

Злокачественный нефросклероз — частая причина уремии и смерти пациентов, страдающих склеродермией.

Патогенез. Причина ухудшения течения гипертензии не выявлена, но предполагают следующую последовательность событий. Первой стадией является повреждение сосудов почек. Оно может стать следствием длительной доброкачественной гипертензии с повреждением стенки артериол или развиться *de novo* на фоне артериита, коагулопатии или какого-либо другого повреждения. В результате повышается проницаемость мелких сосудов для фибриногена и других белков плазмы, повреждается эндотелий, гибнут клетки сосудистой стенки и происходит агрегация тромбоцитов. Это приводит к *фибриноидному некрозу* артериол и мелких артерий, отеку интимы сосудов и внутрисосудистому тромбозу. Митогенные факторы тромбоцитов (например, PDGF), плазмы и окружающих клеток вызывают гиперплазию гладкомышечных клеток интимы с исходом в гиперпластический артериолосклероз, характерный для злокачественной гипертензии, и прогрессирующее сужение просвета сосудов. В почках развивается выраженная ишемия. При выраженном вовлечении афферентных артериол активируется РААС, в результате у пациентов со злокачественной гипертензией *значительно повышается уровень ренина в плазме*. Так формируется порочный круг: ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию интрамуральных сосудов почки, а развивающаяся при этом ишемия почки стимулирует выработку ренина. Сужению сосудов могут способствовать и другие вазоконстрикторы (например, эндотелин), а также снижение концентрации вазодилататоров (в частности, оксида азота). Задержка натрия из-за высокого уровня альдостерона также способствует повышению артериального давления. Изменения, происходящие в кровеносных сосудах всех органов из-за высокого артериального давления, называют *злокачественным артериосклерозом*, а изменения почек — *злокачественным нефросклерозом*.

Морфология. Размер почек зависит от продолжительности и выраженности гипертензии. На поверхности наблюдаются петехиальные кровоизлияния из-за разрыва артериол или капилляров клубочка.

Для злокачественной гипертензии характерны два вида гистологических изменений кровеносных сосудов (рис. 20.40):

- *фибриноидный некроз.* В стенках артериол появляются эозинофильные зернистые очаги, которые окрашиваются положительно на фибрин при иммуногистохимическом и иммунофлуоресцентном исследованиях. Фибриноидный некроз является при-

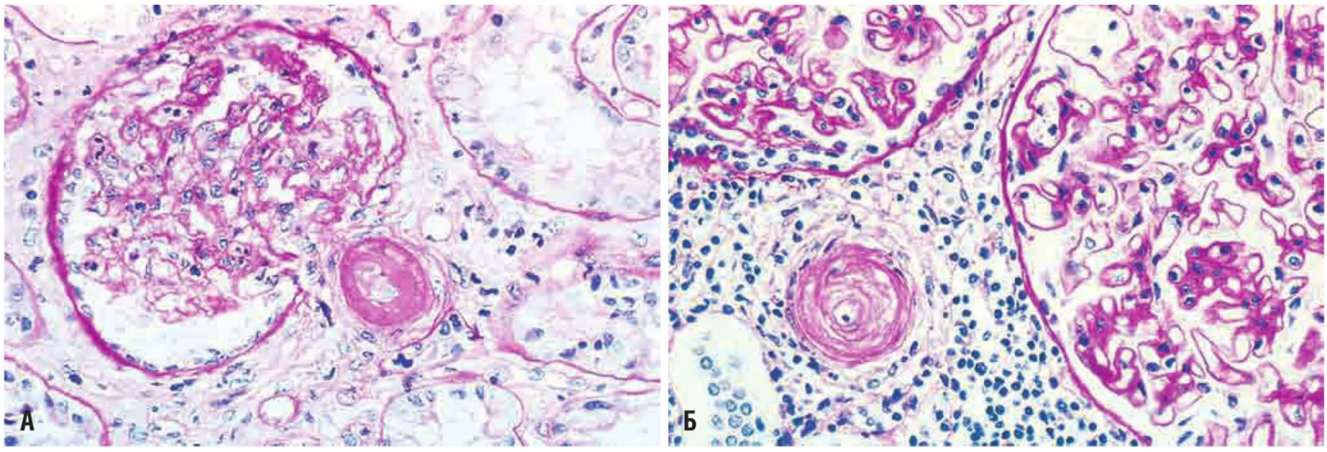


РИС. 20.40 Злокачественная гипертензия. **(А)** Фибриноидный некроз приносящей артериолы (PAS-реакция). **(Б)** Гиперпластический артериолит («луковичный» склероз) [предоставлено Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

знаком обострения гипертензии и сопровождается умеренной воспалительной инфильтрацией стенки сосуда, но воспаление не выраженное. Иногда отмечают некроз и инфильтрацию клубочков нейтрофилами, что может привести к тромбозу капилляров клубочка;

- *гиперпластический артериолит.* Интима в междольковых артериях и артериолах утолщается, что обусловлено пролиферацией вытянутых, концентрически расположенных гладкомышечных клеток, наличием тонких прослоек коллагена и слабоокрашенного материала (который, вероятно, состоит из протеогликанов и белков плазмы), расположенных также концентрически. Такие изменения очень похожи на луковую шелуху и могут сопровождаться тромбозом сосудов. Поражения артериол и артерий приводят к значительному сужению их просвета, ишемической атрофии и, иногда, некрозу тканей, расположенных дистальнее пораженного сосуда.

Клинические признаки. Синдром злокачественной гипертензии характеризуется систолическим давлением выше 200 мм рт. ст. и диастолическим — выше 120 мм рт. ст., отеком диска зрительного нерва, кровоизлияниями в сетчатку, энцефалопатией, сердечно-сосудистыми нарушениями и почечной недостаточностью. Ранние симптомы заболевания (головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения, особенно появление скотом, или пятен перед глазами) чаще всего обусловлены повышением внутричерепного давления. *Гипертонические кризы* могут сопровождаться потерей сознания или даже судорогами. При быстром повышении артериального давления развивается протеинурия, микро- и иногда макрогематурия, но значительного нарушения функции почек нет, однако достаточно быстро развивается почечная недостаточность. Синдром злокачественной гипертензии — неотложное клиническое состояние, при котором необходима «агрессивная» гипотензивная терапия для предотвращения необратимых повреждений почек. До того момента, как стали применять современные гипотензивные препараты, злокачественная гипертензия приводила к летальному исходу в течение 3 мес в 50% случаев, а в течение года — в 90% случаев. В настоящее время 5-летнюю выживаемость после постановки диагноза имеют ≈ 75% больных, а у 50% пациентов функция почек восстанавливается.

СТЕНОЗ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Односторонний стеноз почечной артерии — относительно редкая причина гипертензии (2–5%), однако клинически значимая из-за возможности хирургического лечения. Изучение стеноза почечной артерии в эксперименте и в клинике позволило лучше понять почечные механизмы гипертензии.

Патогенез. Классические эксперименты Голдбатт и соавт. [78] на собаках показали, что стеноз одной из почечных артерий у собаки приводит к развитию артериальной гипертензии, причем выраженность гипертензии зависит от степени стеноза. Позднее эти данные были подтверждены в экспериментах на крысах. Со временем было доказано, что гипертензивный эффект, во всяком случае сначала, обусловлен активацией секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата и последующей продукцией вазоконстриктора ангиотензина II. У большинства пациентов с вазоренальной артериальной гипертензией отмечают повышенный уровень ренина в плазме или почечной вене, и почти всегда при назначении ингибиторов ангиотензина II артериальное давление падает. Односторонняя гиперсекреция ренина почкой может быть нормализована реваскуляризацией, обычно приводящей к снижению артериального давления. На поддержание вазоренальной артериальной гипертензии также влияют задержка натрия, повышенная выработка эндотелина и потеря оксида азота.

Морфология. Самой частой причиной стеноза почечной артерии (70%) является *сужение просвета артерии атеросклеротической бляшкой в устье артерии.* Эта патология в основном наблюдается у мужчин, частота увеличивается с возрастом и при наличии сахарного диабета. Бляшка обычно концентрическая и обычно осложняется тромбозом.

Вторая причина стеноза почечной артерии — *фиброзно-мышечная дисплазия.* Это гетерогенная груп-

па заболеваний, характеризующаяся фиброзной или фиброзно-мышечной гиперплазией с вовлечением интимы, медии и адвентиции. Гиперплазия медии встречается наиболее часто (рис. 20.41). Стенозы в результате фиброзно-мышечной дисплазии в основном наблюдаются у женщин, чаще у молодых (20–40 лет). Стеноз может быть одиночным, четко очерченным, либо наблюдается несколько сужений, располагающихся обычно в средней или дистальной части почечной артерии. В отдельных случаях происходит вовлечение сегментарных ветвей почечной артерии и ее двухстороннее поражение.

Почки при ишемии обычно уменьшаются в размерах из-за диффузной ишемической атрофии с фиброзом клубочков и интерстиция, атрофией канальцев и очаговой воспалительной инфильтрацией. При ишемии артериолы почки обычно защищены от влияния высокого давления, поэтому артериолосклероз выражен слабо. В неишемизированной контралатеральной почке, напротив, артериолосклероз может быть более выражен (в зависимости от степени гипертензии).

Клинические признаки. Характерных признаков стеноза почечной артерии немного. В целом пациенты во многом напоминают больных эссенциальной гипертензией. В некоторых случаях при аускультации пораженной почки можно услышать шум. Диагноз ставят по повышению уровня ренина в плазме или почечной вене, ответу на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, результатам компьютерной томографии почек и внутривенной пиелографии. Для определения локализации стенозированного участка необходима артериография. Выздоровление после операции наблюдается в 70–80% случаев при условии соблюдения всех критериев отбора.

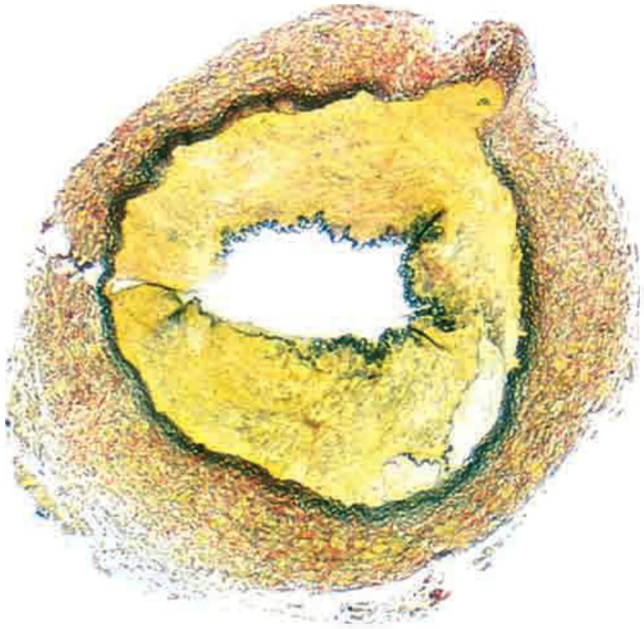


РИС. 20.41 Фиброзно-мышечная дисплазия почечной артерии. Выраженный фиброз медии и стеноз сосуда (окрашивание соединительной ткани) [предоставлено Dr. Seymour Rosen, Beth Israel Hospital, Boston, MA].

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

Термин «тромботическая микроангиопатия» объединяет заболевания, проявляющиеся клинически микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и во многих случаях почечной недостаточностью, а морфологически — тромбозом капилляров и артериол разных органов, в т.ч. почек (рис. 20.42; *см.* главу 14) [79, 80]. Важный диагностический признак — наличие в мазках периферической крови шистоцитов. В отличие от ДВС тромботическая микроангиопатия обычно ассоциируется с нормальными показателями свертываемости крови и нормальными или немного повышенными уровнями продуктов деградации фибрина.

Классифицировать тромботическую микроангиопатию долгое время не удавалось из-за сходности клинических проявлений ее двух основных форм: ГУС и ТТП [80, 81]. В настоящее время известно, что заболевания ГУС и ТТП имеют несколько нозологических форм с разными этиологией, клиническим течением и терапевтическими подходами. Мы классифицируем ГУС и ТТП в соответствии с их этиологией и взаимосвязями по современным представлениям:

- *типичный ГУС* (синонимы: *классический, эпидемический, диарея-позитивный*) чаще всего обусловлен употреблением пищи, зараженной бактериями, продуцирующими шигаподобные токсины;
- *атипичный ГУС* (синонимы: *неэпидемический, диарея-негативный*), ассоциированный с:
  - врожденными мутациями белков-регуляторов системы комплемента;
  - повреждением эндотелия по различным причинам (наличие антифосфолипидных антител, осложнение беременности, сосудистые заболевания почек при склеродермии и гипертензии, применение оральных контрацептивов, химиотерапевтических, иммуносупрессивных препаратов и облучение);

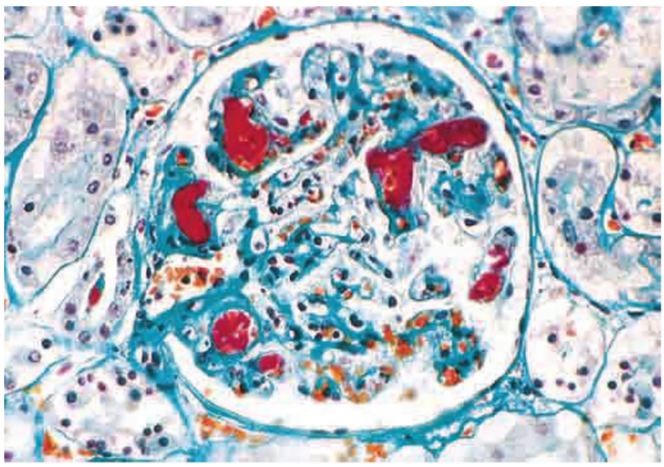


РИС. 20.42 Множественные тромбы (красный цвет) в капиллярах клубочка, характерные для тромботических микроангиопатий (окрашивание на фибрин).

- *ТТП*, которая ассоциируется с врожденным или приобретенным дефицитом ADAMTS13 (металлопротеазы, регулирующей функцию WF).

Патогенез. При тромботической микроангиопатии превалируют два патогенетических механизма: (1) *повреждение и активация эндотелия* (для ГУС); (2) *активация и агрегация тромбоцитов* (для ТТП).

Повреждение и активация эндотелия. При типичном ГУС триггером обычно является шигаподобный токсин, при врожденном атипичном ГУС — чрезмерная, неадекватная активация системы комплемента. Клиническая картина, напоминающая ГУС, может развиться в ответ на множество факторов, повреждающих преимущественно эндотелий. Повреждение эндотелия приводит к активации тромбоцитов и формированию тромбов в микроциркуляторном русле. Есть доказательства, что снижение эндотелием синтеза простагландина I_2 и оксида азота (оба являются ингибиторами агрегации тромбоцитов) сопровождается тромбозом. Снижение концентрации простагландина I_2 и оксида азота и увеличение выработки эндотелина приводят к сужению сосудов, усугубляя гипоперфузию тканей. Кроме того, поврежденный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, рекрутирующие лейкоциты, которые также могут участвовать в развитии тромбоза (*см.* главу 4).

Активация и агрегация тромбоцитов. При ТТП происходят активация и агрегация тромбоцитов, вызванные крупными мультимерами WF, формирующимися из-за дефицита ADAMTS13, в норме расщепляющей молекулы WF до меньшего размера. Дефицит ADAMTS13 чаще всего обусловлен аутоантителами, ингибирующими ее функцию. Иногда хроническая рецидивирующая ТТП ассоциируется с врожденным дефицитом ADAMTS13. Очень крупные мультимеры WF могут связываться с поверхностными гликопротеинами тромбоцитов и активировать их. Этим можно объяснить спонтанное образование микротромбов в сосудистом русле [80, 82]. Независимо от пускового механизма при любой форме ГУС и ТТП тканевая дисфункция развивается, по-видимому, из-за *микротромбов*, *обструкции сосудов* и *ишемии тканей* [80].

Типичный гемолитико-уремический синдром. Это наиболее хорошо изученная форма ГУС. Большинство случаев заболевания обусловлено инфекцией ЖКТ бактериями *E. coli* (чаще всего штаммом O157:H7). Эти бактерии вырабатывают токсин [83], напоминающий токсин Шига, выделяемый *S. dysenteriae* (*см.* главу 17). Пути инфицирования различные, чаще всего употребление зараженных мясных продуктов (например, в гамбургерах), воды, цельного молока. Инфекция также может передаваться от человека к человеку контактным и бытовым путем. Однако большинство типичных ГУС, вызванных *E. coli*, являются спорадическими. Заражение другими инфекционными агентами, включая *S. dysenteriae*, редко приводит к аналогичной клинической картине.

Типичный ГУС может наблюдаться у взрослых, особенно пожилых, но преимущественно развивается у детей. У последних ГУС — одна из самых частых причин острой почечной недостаточности. После продромального периода с симптомами общего недомогания начинается острое кровотечение (кровавая рвота или мелена), развиваются выраженная олигурия, тромбоцитопения и гематурия, связанная с микроангиопатической гемолитической анемией. У некоторых детей присутствуют неврологические нарушения. В ≈ 50% случаев развивается гипертензия.

Шигаподобный токсин повреждает эндотелиальные клетки, индуцируя повышение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, повышение синтеза эндотелина, снижение образования оксида азота и апоптоз в присутствии таких цитокинов, как TNF. Эти изменения приводят к активации тромбоцитов, вазоконстрикции, вызывая характерную микроангиопатию. Есть доказательства того, что шигаподобный токсин также связывается с тромбоцитами и активирует их.

При типичном ГУС адекватное лечение почечной недостаточности с помощью диализа позволяет полностью у большинства пациентов восстановить функцию почек за несколько недель. Однако в случае тяжелых повреждений почек отдаленный прогноз (15–25 лет) менее благоприятен. В одном исследовании только у 10 из 25 пациентов, перенесших типичный ГУС, восстановилась функция почек, у 7 развилась хроническая почечная недостаточность.

Атипичный гемолитико-уремический синдром. Такой ГУС наблюдается преимущественно у взрослых и имеет большое количество различных клинических вариантов. Более 50% таких пациентов имеют врожденный дефицит белков-регуляторов системы комплемента, чаще всего — фактора H, в норме блокирующего C3bBb и защищающего клетки от повреждения при неконтролируемой активации системы комплемента (*см.* главу 2) [82]. Небольшое количество пациентов имеют мутации двух других белков-регуляторов системы комплемента — фактора I и CD46. У пациентов с генетическими мутациями белков-регуляторов системы комплемента атипичный ГУС может развиться в любом возрасте.

У ≈ 50% пациентов он часто рецидивирует и прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек. Поскольку дефицит белков-регуляторов системы комплемента присутствует у человека в течение всей его жизни, остается загадкой, почему атипичный ГУС манифестирует в разном возрасте. Вероятно, существуют неизвестные пока кофакторы, являющиеся триггерами развития ГУС.

С атипичным ГУС ассоциируются:

- *антифосфолипидный синдром*, первичный или вторичный при СКВ (*см.* главу 4). В этом случае микроангиопатия имеет тенденцию к хроническому течению;
- *беременность и послеродовой период*. Послеродовая почечная недостаточность — вариант ГУС, развивающийся обычно в течение нескольких месяцев после разрешения неосложненной беременности. Состояние имеет неблагоприятный прогноз, лишь в легких случаях возможно полное восстановление функции почек;

- *сосудистые заболевания, повреждающие почки* (например, системный склероз и злокачественная гипертензия);
- *химиотерапия или прием иммуносупрессивных препаратов* (например, митомицина, циклоспоринов, цисплатина, гемцитабина);
- *облучение почки.*

Течение атипичного ГУС тяжелее, чем типичного, т.к. в большинстве наблюдений заболевание является вторичным, развивающимся на фоне хронической патологии, часто трудно поддающейся лечению [80]. При атипичном ГУС, как и при типичном, у некоторых пациентов отмечается неврологическая симптоматика, но в отличие от ТТП уровень ADAMTS13 в норме (*см.* далее).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. ТТП манифестирует классической пентадой: лихорадкой, нефрологическими симптомами, микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью [80]. Как правило, ТТП вызвана антителами (аутоиммунными или индуцированными лекарственными препаратами) либо генетическими нарушениями, приводящими к функциональному дефициту ADAMTS13 [82]. Самая частая причина дефицита ADAMTS13 — наличие ингибиторных аутоантител (чаще обнаруживают у женщин). Большинство пациентов молодые взрослые (до 40 лет).

Вовлечение нервной системы при ТТП — преобладающий клинический признак, в то время как почечную патологию наблюдают только у ≈ 50% больных. Клиническая картина характеризуется наличием микротромбов в артериолах всего организма. При отсутствии лечения заболевание имеет высокую летальность, однако иммуносупрессивная терапия и обменная трансфузия с антителами позволяют снизить летальность почти на 50%. Как и при ГУС, связанном с врожденным дефицитом белков-регуляторов системы комплемента, непонятно, почему при врожденном дефиците ADAMTS13 заболевание проявляется только во взрослом возрасте. ТТП протекает, как правило, с периодами ремиссий и обострений.

Морфология. Морфологические изменения при разных формах ГУС и ТТП во многом похожи и больше зависят от длительности процесса, чем от этиологии. В активной острой стадии заболевания при макроскопическом исследовании выявляют очаговый или диффузный кортикальный некроз (*см.* далее) и субкапсулярные петехии. При микроскопическом исследовании капилляры клубочка обтурированы тромбами из агрегатов тромбоцитов и небольшого количества фибрина. Стенки капилляров клубочка утолщены вследствие отека эндотелия и субэндотелиальных отложений клеточного детрита и фибрина. Результатом мезангиолизиса является разрушение матрикса и повреждение мезангиальных клеток. В междольковых артериях и артериолах часто возникают очаги фибриноидного некроза стенки и окклюзирующие тромбы. Хроническое течение характерно для атипичного ГУС и ТТП, а морфологическая картина обусловлена длительным повреждением и попытками лечения заболевания. На коре почек обнаруживают рубцы различной давности. При световой микроскопии клубочки умеренно многоклеточны, а стенки капилляров значительно утолщены из-за расщепления базальной мембраны. В стенках артерий и артериол часто отмечают увеличение количества слоев клеток и соединительной ткани («луковичный» склероз), что приводит к сужению просвета сосудов, стойкой гипоперфузии и ишемической атрофии паренхимы, клинически проявляющимся почечной недостаточностью и гипертензией.

ДРУГИЕ СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ

Атеросклеротическая ишемическая болезнь почек

Односторонний стеноз почечной артерии может привести к развитию гипертензии, а двухстороннее поражение почечных артерий, обычно окончательно диагностируемое при артериографии, является частой причиной хронической ишемии и почечной недостаточности у пациентов преклонного возраста, иногда не страдающих гипертензией [84, 85]. Значение своевременной диагностики этих поражений заключается в том, что реваскуляризация позволяет предотвратить прогрессирующее снижение функции почек.

Атероэмболическая болезнь почек

При выраженном атеросклерозе аорты у пожилых пациентов возможна эмболия интрамуральных почечных сосудов фрагментами атеросклеротических бляшек аорты или почечных артерий, особенно после хирургических вмешательств на брюшной аорте, аортографии или канюляции аорты. Атероэмболы в просвете дуговых и междольковых артерий распознают по содержащимся в них кристаллам холестерина (рис. 20.43). Клинические последствия атероэмболии варьируют в зависимости от количества эмболов и предшествующего состояния функции почек. У пожилых больных, у которых функция почек уже скомпрометирована, может развиться острая почечная недостаточность, особенно после операции по поводу атеросклеротической аневризмы брюшной аорты.

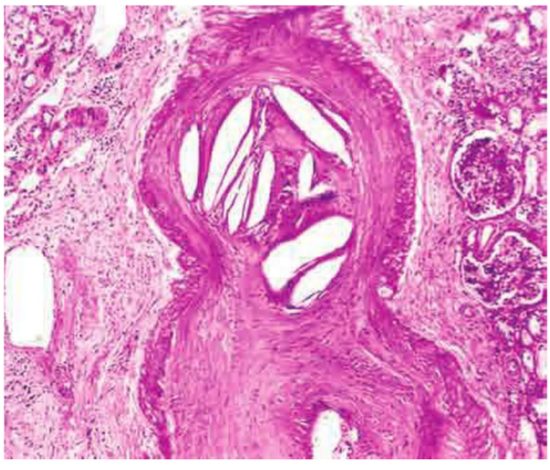


РИС. 20.43 Атероэмболы с кристаллами холестерина в стенке междольковой артерии.

Серповидно-клеточная нефропатия

Серповидно-клеточная анемия (у гомозигот) или синдром (у гетерозигот) может привести к различным морфологическим изменениям и нарушениям функции почек, что называют *серповидно-клеточной нефропатией*.

Самыми частыми клиническими проявлениями такой нефропатии являются *гематурия* и *нарушение способности почек концентрировать мочу*. Эти нарушения обусловлены главным образом усилением серповидности эритроцитов в гипертонической среде и гипоксией мозгового вещества почек. Гиперосмолярность приводит к дегидратации эритроцитов и повышению концентрации в них HbS, что объясняет развитие патологии почек даже у больных с серповидно-клеточным синдромом. Очаговый *папиллярный некроз* может развиться как у гомозигот, так и у гетерозигот. Иногда в корковом веществе почек формируются рубцы. У больных серповидно-клеточной анемией часто развивается *протеинурия* (30%), как правило слабой или умеренной степени, однако при склерозе клубочков протеинурия может достигать уровня нефротического синдрома.

Диффузный кортикальный некроз

Это редкое состояние, которое развивается преимущественно после экстренной акушерской патологии, например при преждевременной отслойке плаценты, а также на фоне септического шока или после объемного хирургического вмешательства. При тяжелом двухстороннем поражении почек диффузный кортикальный некроз станет фатальным, если не будет поддерживающей терапии. Ишемический некроз и повреждение почек обусловлены микротромбами в клубочках и артериолах, в большинстве случаев выявляемыми при микроскопическом исследовании. Морфологическая картина во многом сходна с тромботической микроангиопатией и ДВС, но патогенез диффузного кортикального некроза остается неизвестным.

Морфология. Основной объем поражения наблюдается в коре (рис. 20.44), гистологические изменения соответствуют острому ишемическому инфаркту. Повреждение может быть очаговым с участками коагуляционного некроза и зонами сохранной коры. Внутрисосудистые и внутриклубочковые тромбозы могут быть достаточно выраженными, но обычно они являются очаговыми. Иногда наблюдаются острый некроз мелких артериол и капилляров, кровоизлияния в клубочках и фибриновые тромбы в капиллярах клубочков.

Массивный острый диффузный кортикальный некроз — фатальное осложнение, т.к. приводит к анурии, терминальной стадии хронической болезни почек. Одностороннее или нетотальное поражение почки повышает выживаемость.

Инфаркт почки

Почки являются местом наибольшего риска развития инфаркта. Объясняется это массивным кровотоком в почках (объем почечного кровотока составляет до

РИС. 20.44 Диффузный кортикальный некроз. Некроз вовлекает и бертиниевы колонны.

25% от сердечного выброса), наличием в них сосудов «конечного типа», малым количеством коллатералей, снабжающих паренхиму почки из экстраренальных источников (малых кровеносных сосудов, проникающих в почку из капсулы). Большинство инфарктов почек развивается из-за эмболии, а при прогрессирующем атеросклерозе и остром васкулите на фоне нодозного полиартериита причиной инфаркта почек может быть окклюзия артерий в результате тромбоза. Главным источником эмболии почек является пристеночный тромб левых предсердия и желудочка при инфаркте миокарда, реже — тромботический эндокардит, аневризма аорты и атеросклероз аорты.

Морфология. Из-за кровоснабжения почки сосудами «конечного типа» инфаркты почек «белого» ишемического типа могут быть одиночными, множественными и двухсторонними. В течение 24 час область инфаркта приобретает четкие контуры и становится бледно-желтой, в ней могут быть небольшие, беспорядочно расположенные кровоизлияния. Обычно инфаркт окружен зоной интенсивной гиперемии («геморрагическим венчиком»). На разрезе инфаркт имеет V-образную форму: основание направлено к кортикальной поверхности, верхушка — к мозговому веществу. Может быть узкая субкортикальная прослойка сохранной ткани почки благодаря наличию коллатерального капсулярного кровотока. Со временем области ишемического некроза подвергаются рубцеванию с формированием бледных втянутых рубцов. Гистологические изменения при инфаркте почки характеризуются ишемическим коагуляционным некрозом (*см.* главу 1).

Большинство инфарктов почки бессимптомны, но иногда проявляются болью в реберно-позвоночном углу и гематурией. Обширный инфаркт одной почки, связанный с сужением почечной артерии или одной из ее главных ветвей, может стать причиной гипертензии.

Врожденные аномалии

Потенциально значимые пороки развития мочевыводящей системы имеют ≈ 10% людей. Почечная диспла-

зия и гипоплазия являются причинами хронической почечной недостаточности у детей в ≈ 20% случаев.

Врожденные заболевания почек могут быть наследственными, но чаще являются приобретенным пороком развития, который формируется при эмбриогенезе. Дефекты генов, участвующих в развитии плода, включая ген *WT1*, вызывают урогенитальные аномалии (*см.* главу 10). Как правило, аномалии развития затрагивают структурные компоненты почек и мочевыводящих путей и вызывают синдром CAKUT (синдром врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей).

Генетические аномалии также приводят к ферментативным и метаболическим нарушениям канальцевого транспорта, например к цистинурии и почечному канальцевому ацидозу. В данном разделе рассмотрим структурные аномалии, первично поражающие почку. Все они, кроме подковообразной почки, наблюдаются редко. Аномалии мочевыводящих путей описаны в главе 21.

Агенезия почек. Двухсторонняя агенезия почек несовместима с жизнью (обычно выявляют у мертворожденных). Двухсторонняя агенезия почек часто сочетается с многими другими генетическими нарушениями (гипоплазией легких, дефектами конечностей). Односторонняя агенезия почек встречается редко, и при отсутствии других аномалий возможна нормальная продолжительность жизни. Единственная почка обычно увеличена из-за компенсаторной гипертрофии, в связи с чем у некоторых пациентов в этой почке развивается прогрессирующий гломерулосклероз как результат адаптивных изменений в гипертрофированных нефронах (*см.* ранее), что со временем приводит к хронической почечной недостаточности.

Гипоплазия почек. Гипоплазия почек в большинстве случаев односторонняя, но может быть двухсторонней и приводить к почечной недостаточности в раннем детском возрасте. Врожденная гипоплазия почки наблюдается крайне редко, большинство случаев гипоплазии почек вторичны и являются, вероятно, следствием склероза в результате сосудистых, инфекционных или других заболеваний паренхимы почек. Часто сложно провести дифференциальную диагностику первичной гипоплазии и вторичной атрофии почки. Однако известно, что при первичной гипоплазии в почке рубцов нет, но уменьшено количество почечных долек и пирамид (до шести или менее). При *олигомеганефронии* — разновидности гипоплазии почки — почки уменьшены в размерах и содержат мало нефронов, которые заметно гипертрофированы.

Эктопия почек. Развитие дефинитивного метанефроса может происходить в эктопических местах, обычно на аномально низком анатомическом уровне. Эктопические почки расположены в основном непосредственно над входом в малый таз, иногда в полости малого таза. Как правило, размер почек в пределах нормы или немного уменьшен, и в целом они внешне не изменены. Из-за неправильного расположения почек и извитости мочеточников может нарушаться отток мочи, что предрасполагает к бактериальным инфекциям.

Подковообразная почка. В результате срастания верхних (10% наблюдений) или нижних (90% наблюдений) полюсов почек формируется подковообразная почка, располагающаяся по средней линии спереди от крупных сосудов. Эта анатомическая аномалия достаточно распространена (1 случай на 500–1000 аутопсий).

Кистозная болезнь почек

Кистозная болезнь почек — гетерогенная группа наследственных, врожденных и приобретенных заболеваний. Эти заболевания важны по нескольким причинам: (1) достаточно распространены и часто трудны в диагностике для терапевтов, рентгенологов и патологоанатомов; (2) некоторые варианты, например поликистозная болезнь почек (взрослый тип), являются главной причиной хронической почечной недостаточности; (3) могут маскировать злокачественные опухоли.

Классификация кистозной болезни почек [86]:

- мультикистозная дисплазия почек;
- поликистозная болезнь почек:
  - поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования (взрослый тип);
  - поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (детский тип);
- медуллярная кистозная болезнь почек;
  - медуллярная губчатая почка;
  - нефронофтизис;
  - медуллярная кистозная болезнь почек (взрослый тип);
- приобретенная кистозная болезнь почек, ассоциированная с диализом;
- простая киста почек;
- кисты почек при наследственных синдромах (например, при туберозном склерозе);
- гломерулокистозная болезнь;
- экстрапаренхиматозные кисты почек (лоханочно-чашечные кисты, лимфатические кисты ворот почек).

Рассмотрим лишь наиболее значимые виды кистозной болезни почек (характеристики важнейших из них приведены в табл. 20.11).

МУЛЬТИКИСТОЗНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПОЧЕК

Это спорадическое заболевание развивается из-за нарушения дифференцировки метанефроса, гистологически характеризуется персистированием в почке аномальных структур (хряща, недифференцированной мезенхимы, незрелых собирательных трубочек) и нарушением структуры долек. Большинство случаев мультикистозной дисплазии почки ассоциируется с мочеточниково-тазовой обструкцией, агенезией или атрезией мочеточника и другими аномалиями нижних мочевыводящих путей.

ТАБЛИЦА 20.11 Характеристики кистозных болезней почек

	Тип наследования	Патологические признаки	Клинические проявления и осложнения	Типичный исход	Рисунок
Поликистозная болезнь почек (взрослый тип)	Аутосомно-доминантный	Крупные мультикистозные почки, кисты печени, аневризмы	Гематурия, боль, инфекции мочевыводящих путей, камни в почках, гипертензия	Хроническая почечная недостаточность к 40–60 годам	
Поликистозная болезнь почек (детский тип)	Аутосомно-рецессивный	Увеличенные кистозные почки при рождении	Фиброз печени	Различный, возможна смерть в младенчестве или младшем детском возрасте	
Медуллярная кистозная болезнь (взрослый тип)	Аутосомно-доминантный	Кортикомедуллярные кисты, сморщенные почки	Вымывание солей, полиурия	Хроническая почечная недостаточность во взрослом возрасте	
Медуллярная губчатая почка	Нет	Медуллярные кисты при экскреторной урографии	Гематурия, инфекции мочевыводящих путей, рецидивы нефролитиаза	Благоприятный	
Наследственный ювенильный нефронофтизис	Аутосомно-рецессивный	Кортикомедуллярные кисты, сморщенные почки	Вымывание солей, полиурия, задержка роста, анемия	Прогрессирующая с детства почечная недостаточность	
Приобретенная кистозная болезнь почек, ассоциированная с диализом	Нет	Кистозная дегенерация при терминальной стадии хронической болезни почек	Кровоизлияния, эритроцитоз, опухоль	Зависит от диализа	
Простая киста	Нет	Единичная или множественные кисты в почке нормального размера	Микроскопическая гематурия	Благоприятный	

Дисплазия может быть одно- или двухсторонней и почти всегда сопровождается кистозной трансформацией. Почки обычно увеличены в размере и значительно деформированы, а кисты множественные (рис. 20.45А). Кисты варьируют в размере от микроскопических до крупных, диаметром несколько сантиметров. При гистологическом исследовании кисты выстланы уплощенным эпителием. Есть нормальные нефроны, но многие нефроны имеют незрелые собирательные трубочки. Характерным гистологическим признаком

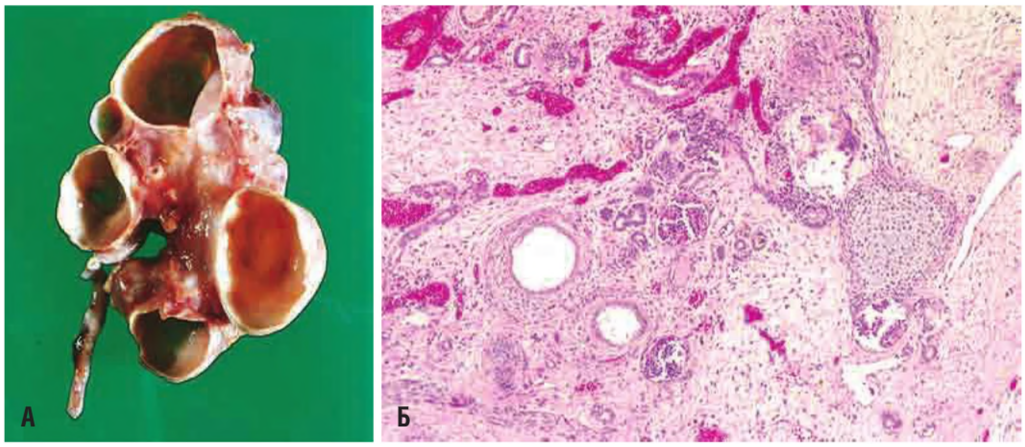


РИС. 20.45 Мультикистозная дисплазия почек. **(А)** Макропрепарат. **(Б)** Микропрепарат: нарушение структуры, расширенные канальцы, очаги недифференцированной мезенхимы, участки хряща (окрашивание гематоксилином и эозином) [предоставлено Dr. D. Schofield, Children's Hospital, Los Angeles, CA. — А; Dr. Laura Finn, Children's Hospital, Seattle, WA — Б].

является наличие очагов недифференцированной мезенхимы (часто с хрящом) и незрелых собирательных трубочек (*см.* рис. 20.45Б). При односторонней мультикистозной дисплазии выполняют нефрэктомию. Поскольку функция контралатеральной почки нормальная, прогноз после резекции пораженной почки очень хороший. При двухсторонней мультикистозной дисплазии почек возможен летальный исход из-за прогрессирующей почечной недостаточности.

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ВЗРОСЛЫЙ ТИП)

Поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью (взрослый тип) — наследственное заболевание, которое характеризуется множественными кистами в обеих почках, разрушающими паренхиму почки, что приводит к почечной недостаточности [87]. Это заболевание является причиной 5–10% случаев хронической почечной недостаточности с необходимостью диализа и последующей трансплантации почки. Частота заболевания составляет ≈ 1 случай на 400–1000 живорожденных детей.

Несмотря на доминантный тип наследования, для формирования клинической картины необходимы мутации в обоих аллелях гена *PKD*. Заболевание всегда двухстороннее. Кисты первоначально вовлекают только часть нефронов, поэтому функция почек сохраняется до ≈ 30–50 лет. Поликистозная болезнь почек (взрослый тип) — генетически гетерогенное заболевание. Исследования семей позволили установить, что гены *PKD* располагаются на хромосомах 16p13.3 (*PKD1*) и 4q21 (*PKD2*), редко выявляются мутации по крайней мере одного дополнительного гена, ассоциированного с заболеванием. Мутации *PKD1* имеют ≈ 85% пациентов (большинство остальных имеют мутации *PKD2*). Мутации *PKD1* ассоциируются с более тяжелым течением заболевания, развитием терминальной стадии хронической болезни почек и ранней смертью (53 года при мутациях *PKD1* vs 69 лет при мутациях *PKD2*) [88]. При мутации *PKD1* вероятность развития почечной недостаточности до 40 лет составляет менее 5%, до 50 лет — ≈ 35%, к 60 годам — ≈ 70% и к 70 годам превышает 95% [89]. При мутации *PKD2* вероятность развития почечной недостаточности до 50 лет составляет менее 5%, к 60 годам — ≈ 15%, после 70 лет — ≈ 45% [87, 90]. Несмотря на преимущественное поражение почек, поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования — системное заболевание, при котором кисты и другие аномалии наблюдаются и в других органах (*см.* далее).

Генетика и патогенез. Широкий спектр мутаций *PKD1* и *PKD2* (гетерогенность аллелей) усложняет генетическую диагностику заболевания.

Ген *PKD1* кодирует большой интегральный белок полицистин-1 (молекулярная масса 460 кДа), который имеет крупную внеклеточную область, множественные трансмембранные домены и короткий цитоплазматический хвост [90]. Белок располагается в клетках эпителия канальцев в основном дистального отдела нефрона. Точная функция белка еще неизвестна, но установлено, что полицистин-1 содержит домены, которые участвуют во взаимодействии клеток между собой и с матриксом.

Ген *PKD2* кодирует интегральный мембранный белок полицистин-2 [90]. Этот белок располагается во всех сегментах канальцев почек, а также экспрессируется во многих экстраренальных тканях. Полицистин-2 функционирует как ионный канал, проницаемый для Ca^{2+}, а важнейшим дефектом при поликистозной болезни почек (взрослый тип) является нарушение регуляции уровня Ca^{2+} внутри клеток.

Патогенез поликистозной болезни почек до конца не ясен (рис. 20.46), но предполагают, что в основе патологии лежит повреждение реснично-центросомного комплекса эпителия канальцев [91–93]. Клетки почечного эпителия канальцев имеют одиночные неподвижные первичные реснички (нитеподобные органеллы длиной 2–3 мкм), которые находятся на апикальной поверхности этих клеток и выступают в просвет канальца. Реснички состоят из микротрубочек, прикрепленных к базальному телу центриоли. Реснички являются частью системы органелл и клеточных структур, чувствительных к механическим сигналам (механосенсоров). Считается, что реснички улавливают изменения направления движения и давления жидкости в канальцах, а межклеточные контактные комплексы контролируют силу сцепления клеток между собой и с матриксом. В ответ на внешние раздражители механосенсоры могут регулировать поток ионов (реснички могут индуцировать поток Ca^{2+} в культуре эпителиальных клеток почек), полярность и пролиферацию клеток.

Предположение, что в основе формирования кист лежат дефекты механосенсоров, потока Ca^{2+} и прове-

РИС. 20.46 Предполагаемые механизмы формирования кист в почках (*см.* текст).

дения сигнала, подтверждается результатами некоторых исследований:

- полицистин-1 и полицистин-2 располагаются в первичной ресничке [91, 93]. Мутации других генов при кистозной болезни почек (например, мутации гена *NPHP*) (*см.* далее) также затрагивают синтез белков, расположенных в ресничках и/или базальных тельцах;
- в нокаутных по гену *PKD1* организмах (червь *C. elegans*) отмечались аномалии ресничек и формирование кист [92];
- в клетках эпителия канальцев у мышей с делецией гена *PKD1* (обусловливающей летальность эмбрионов у этих мышей) реснички имели нормальную структуру, но в них отсутствовал поток Ca^{2+}, индуцируемый током жидкости, который наблюдается в нормальных клетках канальцев [92].

Полицистин-1 и полицистин-2 могут формировать белковый комплекс, участвующий в регуляции внутриклеточного Ca^{2+} в ответ на ток жидкости. Вероятно, поток жидкости в почечных канальцах приводит к изгибу реснички, что открывает кальциевые каналы [91, 93]. Результатом мутации любого гена *PKD* может стать потеря полицистинового комплекса или формирование аберрантного комплекса. Последующее нарушение нормальной активности полицистина приводит к изменению уровня внутриклеточного Ca^{2+}. Это влияет на пролиферацию клеток, базальный уровень апоптоза, взаимодействие с ВКМ и секреторную функцию эпителия и приводит к развитию характерных симптомов поликистозной болезни почек (взрослый тип). Взаимодействие продуктов генов *PKD1* и *PKD2*, вероятно, обусловливает один и тот же фенотип болезни, вызываемой мутацией любого из двух этих генов [91]. Увеличение количества клеток в результате нарушения пролиферации и повышение объема жидкости в просвете канальцев из-за гиперсекреции эпителия, выстилающего кисту, приводят к ее прогрессирующему росту. Кроме того, в кисте накапливаются медиаторы, выделяемые эпителиальными клетками, которые усиливают секрецию жидкости и индуцируют воспаление. Все это приводит к дальнейшему увеличению кист и интерстициальному фиброзу, характерному для прогрессирующей поликистозной болезни почек.

Морфология. При макроскопическом исследовании обе почки значительно увеличены (масса одной почки может достигать 4 кг). Внешняя поверхность почек представлена только кистами, без нормальной паренхимы. Диаметр кист — 3–4 см (рис. 20.47А, Б). При микроскопическом исследовании между кистами выявляют функционирующие нефроны. Кисты могут быть заполнены прозрачной серозной или, чаще, мутной красно-коричневой жидкостью, иногда геморрагической. Кисты формируются из разных отделов нефрона, поэтому выстланы различным эпителием. Иногда формируются папиллярные эпителиальные структуры и полипы, выступающие в просвет кисты. Изредка в формирование кист вовлекаются капсулы Боумена, при этом в просвете кисты выявляются элементы клубочка.

Клинические признаки. До развития почечной недостаточности заболевание может протекать бессимптомно. Иногда кровоизлияние или прогрессирующее растяжение кист сопровождается болью, а выделение сгустков крови — почечной коликой. При пальпации живота выявляются увеличенные почки, при этом могут возникать тянущие боли. Изредка заболевание манифестирует внезапной гематурией и другими признаками прогрессирующей почечной недостаточности: протеинурией (редко более 2 г/сут), полиурией, гипертензией. У пациентов с мутациями гена *PKD2*

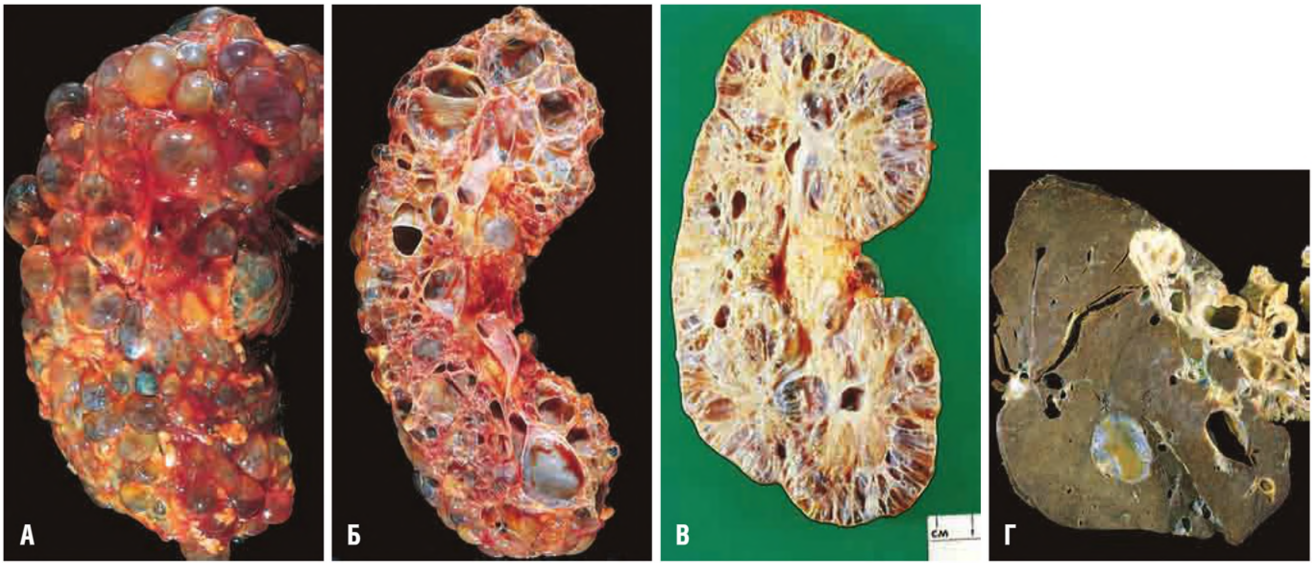


РИС. 20.47 **(А, Б)** Поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования (взрослый тип): внешний вид почки **(А)** и на разрезе **(Б)**. Почки значительно увеличены, содержат множественные кисты. **(В)** Поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (детский тип). Меньшее нарушение структуры почки. **(Г)** Кисты в печени при поликистозной болезни почек (взрослый тип).

клинические симптомы появляются в более старшем возрасте, чем при мутациях гена *PKD1,* и позже развивается почечная недостаточность. На тяжесть течения болезни влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Почечная недостаточность быстрее прогрессирует у лиц с темным цветом кожи (тесно коррелирует с признаками серповидноклеточной анемии) и у мужчин с гипертензией.

У пациентов с поликистозной болезнью почек обнаруживают и другие врожденные экстраренальные аномалии [87]. Около 40% пациентов имеют в печени одну или несколько кист из эпителия желчных протоков (*поликистозная болезнь печени*), обычно это заболевание бессимптомно. Значительно реже встречаются кисты селезенки, поджелудочной железы и легких. Мешковидные аневризмы сосудов виллизиева круга (возможно, из-за нарушений экспрессии поликистина в гладкомышечных клетках стенки артерий) и субарахноидальные кровоизлияния, обусловленные этими аневризмами, приводят к летальному исходу в 4–10% случаев. *Пролапс митрального клапана* и другие аномалии клапанов сердца встречаются у 20–25% пациентов, но большинство из этих аномалий бессимптомны. Клинический диагноз ставят с помощью методов радиологической визуализации.

Хроническая почечная недостаточность на фоне поликистозной болезни почек (взрослый тип) отмечается у пациентов, которые в течение многих лет живут с азотемией, медленно прогрессирующей до уремии. В итоге ≈ 40% взрослых пациентов умирают от коронарной и гипертонической болезней, 25% — от инфекции, 15% — от разрыва мешковидной аневризмы сосудов вилизиева круга или кровоизлияния в мозг на фоне гипертонической болезни, остальные — от других причин.

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ДЕТСКИЙ ТИП)

Поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (детский тип) генетически отличается от поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования (взрослый тип). В зависимости от момента манифестации заболевания и наличия сопутствующей патологии печени выделяют *перинатальную, неонатальную, детскую* и *ювенильную формы* поликистозной болезни почек (детский тип). Наиболее распространены первые две формы. Выраженные симптомы обычно появляются сразу после рождения, и ребенок может умереть от почечной недостаточности в младенчестве или младшем детском возрасте.

В большинстве случаев заболевание обусловлено мутацией гена *PKHD1*, который расположен на хромосоме 6p21–p23 и кодирует большой белок *фиброцистин* (молекулярная масса 447 кДа) [94]. Этот ген экспрессируется в ткани почек, печени и поджелудочной железы. Фиброцистин — интегральный мембранный белок с крупной внеклеточной областью, единственным трансмембранным компонентом и коротким цитоплазматическим хвостом. Внеклеточная область содержит множественные копии домена, формирующие Ig-подобные складки. Фиброцистин, как и поликистины, находится в первичной ресничке эпителия канальцев [93]. Функции фиброцистина неизвестны, однако его конформация позволяет предположить, что он может быть поверхностным рецептором, играющим определенную роль в дифференцировке собирательных трубочек и желчных протоков.

Генетические исследования пациентов с поликистозной болезнью почек (детский тип) позволили выявить широкий спектр разных мутаций. Большинство пациентов являются гетерозиготами, что затрудняет молекулярную диагностику поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Морфология. Почки увеличены и имеют гладкую поверхность. На разрезе видны множественные мелкие кисты в коре и мозговом веществе, придающие почке губчатый вид. Отмечаются расширенные удлиненные канальцы, располагающиеся под прямым углом к поверхности коры, полностью замещающие мозговое и корковое вещество (*см.* рис. 20.47В). При микроскопическом исследовании отмечается цилиндрическое или мешкообразное (реже) расширение всех собирательных трубочек. Все кисты выстланы кубическим эпителием, что говорит об их развитии из собирательных трубочек. Почти во всех наблюдениях выявляются также кисты в печени (*см.* рис. 20.47Г), ассоциированные с портальным фиброзом и пролиферацией желчных протоков.

У пациентов, доживших до подросткового возраста, может развиться особый тип фиброза печени, характеризующийся смешанным перипортальным фиброзом и пролиферацией высокодифференцированных желчных протоков, — процесс, называемый в настоящее время *врожденным фиброзом печени* (*см.* главу 18). У детей старшего возраста патология печени — серьезная клиническая проблема. У таких больных могут развиться портальная гипертензия и спленомегалия.

МЕДУЛЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Основными видами медуллярной болезни почек являются *медуллярная губчатая почка* (относительно частый вид, обычно протекающий без тяжелых морфологических изменений), *нефронофтизис* и *медуллярная кистозная болезнь (взрослый тип)*. Все виды почти всегда сопровождаются дисфункцией почки.

Медуллярная губчатая почка

Термин «медуллярная губчатая почка» используют при наличии в мозговом веществе множественных кистозных расширений собирательных трубочек. Заболевание наблюдается у взрослых и выявляется, как правило, во время рентгенографии либо случайно в связи со вторичными осложнениями, например гематурией, инфекцией, камнями в мочевыводящих путях и кальцификатами в расширенных канальцах. Функция почек обычно в норме. При макроскопическом исследовании собирательные трубочки мозгового вещества расширены, могут встречаться мелкие кисты. Кисты выстланы кубическим эпителием, реже — переход-

ным эпителием. Рубцы коры формируются только при присоединении пиелонефрита. Патогенез заболевания неясен.

Нефронофтизис и медуллярная кистозная болезнь (взрослый тип)

Эти заболевания почек характеризуются наличием вариабельного количества кист в мозговом веществе почки, обычно в области кортикомедуллярного контакта. Заболевания начинаются с поражения дистальных отделов нефрона и деструкции базальной мембраны с последующей прогрессирующей атрофией канальцев, вовлекающей кору и мозговое вещество почки и сопровождающейся интерстициальным фиброзом. Несмотря на важность наличия медуллярных кист, причиной развития почечной недостаточности служат тубулоинтерстициальные повреждения.

Выделено три вида *нефронофтизиса*: (1) спорадический нефронофтизис; (2) наследственный ювенильный нефронофтизис (самый распространенный); (3) нефронофтизис с дисплазией почки и сетчатки (15%). Наследственный ювенильный нефронофтизис имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и манифестирует в детском или юношеском возрасте. В настоящее время наследственный ювенильный нефронофтизис — самая распространенная генетически обусловленная причина терминальной стадии хронической болезни почек у детей и юношей, поэтому выделен в отдельную нозологическую единицу.

Раньше в рамках нефронофтизиса рассматривали *медуллярную кистозную болезнь (взрослый тип)*, но в настоящее время ее считают самостоятельным заболеванием, поскольку она имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Наследственный ювенильный нефронофтизис проявляется у детей прежде всего полиурией, полидипсией, что отражает значительное нарушение способности почек концентрировать мочу. Отмечают выраженную потерю натрия и канальцевый ацидоз. Некоторые варианты наследственного ювенильного нефронофтизиса сопровождаются разными экстраренальными симптомами, включая нарушения движения глазного яблока, дистрофию сетчатки, фиброз печени, аномалии мозжечка. Хроническая почечная недостаточность прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек предположительно в течение 5–10 лет.

Патогенез. Выявлено по крайней мере 7 локусов генов, обусловливающих нефронофтизис. Мутации генов *NPH1, NPH2* и *NPH3* обнаруживают при наследственном ювенильном нефронофтизисе [95]. Продуктами генов *NPH1, NPH3–NPH6* являются белки *нефроцистины*, однако их функции пока не установлены. Эти белки входят в состав первичной реснички, к которой прикреплено базальное тельце, или в состав центросомы (органеллы, из которой происходят базальные тельца). Продуктом гена *NPHP2* является *инверсин*, играющий важную роль в эмбриогенезе при формировании внутренних органов и их лево-правого расположения [91]. Развитие медуллярной кистозной болезни почек (взрослый тип), сопровождающейся развитием почечной недостаточности у взрослых, обусловливают гены *MCKD1* и *MCKD2* [87].

Морфология. Почки уменьшены в размерах, имеют мелкозернистую поверхность и кисты в мозговом веществе, преимущественно в месте его соединения с корковым веществом (рис. 20.48). Небольшие кисты находятся также в коре. Кисты выстланы уплощенным или кубическим эпителием и обычно окружены либо воспалительным инфильтратом, либо фиброзной тканью. В коре отмечаются распространенная атрофия и утолщение базальной мембраны проксимальных и дистальных канальцев с интерстициальным фиброзом. Некоторые клубочки могут быть гиалинизированными, но в целом структура клубочков сохранна.

Специфических диагностических признаков немного, поскольку кисты настолько мелкие, что не видны при рентгенографии. Болезнь можно заподозрить у детей или юношей с необъяснимой хронической почечной недостаточностью, положительным семейным анамнезом и при выявлении признаков хронического тубулоинтерстициального нефрита в биоптате.

ПРИОБРЕТЕННАЯ КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННАЯ С ДИАЛИЗОМ

При длительном диализе у пациентов в терминальной стадии хронической болезни почек иногда обнаруживают кортикальные и медуллярные кисты диаметром 0,5–2 см, выстланные либо гиперпластическим, либо уплощенным канальцевым эпителием и содержащие прозрачную жидкость и часто кристаллы оксалата кальция. Вероятно, кисты формируются вследствие обструкции канальцев кристаллами оксалата кальция или в результате интерстициального фиброза.

В большинстве случаев заболевание протекает без клинических проявлений, но иногда происходят кровоизлияния в кисты, приводящие к гематурии. Самым грозным осложнением заболевания является почечно-клеточная карцинома, локализующаяся в стенке этих кист (наблюдается у 7% больных на диализе в течение 10 лет).

РИС. 20.48 Медуллярная кистозная болезнь почек. На разрезе макропрепарата видны множественные кисты на границе мозгового и коркового вещества.

ПРОСТАЯ КИСТА ПОЧЕК

Простая киста почек может быть одиночной или множественной. Как правило, простая киста локализуется в коре, а размер варьирует от 1 до 5 см (может достигать 10 см и более). Капсула кист серая полупрозрачная, блестящая и гладкая, в просвете кисты присутствует прозрачная жидкость. При микроскопическом исследовании видно, что кисты выстланы одним слоем кубического или уплощенного кубического эпителия, который в некоторых местах может быть полностью атрофирован. Простые кисты — частая находка при аутопсии.

Иногда кровоизлияния в кисты служат причиной их растяжения и внезапной боли. Кальцифицированные кровоизлияния проявляются при рентгенографии причудливыми затемнениями.

Простые кисты необходимо отличать от опухолей почки. При рентгенологическом исследовании кисты почек (в отличие от опухолей) имеют гладкие контуры и почти всегда аваскулярны, а при ультразвуковом исследовании дают скорее жидкостный, чем плотный сигнал.

Обструкция мочевыводящих путей

Выявление обструкции мочевыводящих путей (*обструктивной уропатии*) крайне важно, т.к. обструкция повышает риск развития инфекции и образования камней, а отсутствие лечения почти всегда приводит к атрофии почки (*гидронефрозу*) или обструктивной нефропатии. К счастью, в большинстве случаев обструкцию удается устранить с помощью лекарственной терапии или хирургически.

Обструкция может быть внезапной или скрытой, полной или частичной, одно- или двухсторонней и локализоваться на любом уровне мочеиспускательного тракта (от лоханки до уретры). Обструкция может быть вызвана внутренними или внешними факторами [96]. Наиболее частые причины обструкции (рис. 20.49):

- *врожденные аномалии* (стриктуры уретры, синдром заднего уретрального клапана, меатальный стеноз уретры, обструкция шейки мочевого пузыря, обструкция или сужение устья лоханки, выраженный везикоуретральный рефлюкс);
- *мочевые камни*;
- *доброкачественная гиперплазия предстательной железы*;
- *опухоли* (карцинома простаты, опухоли мочевого пузыря, злокачественные опухоли соседних органов, например ретроперитонеальная лимфома, карцинома шейки или тела матки);
- *воспаление* (простатит, уретерит, уретрит, ретроперитонеальный фиброз);
- *оторвавшийся почечный сосочек, сгусток крови*;
- *беременность*;
- *цистоцеле и выпадение матки*;
- *функциональные нарушения* мочевого пузыря и мочеточника, часто называемые дисфункциональной обструкцией, и *нейрогенные нарушения* мочевого пузыря и мочеточника (повреждения спинного мозга, диабетическая нефропатия).

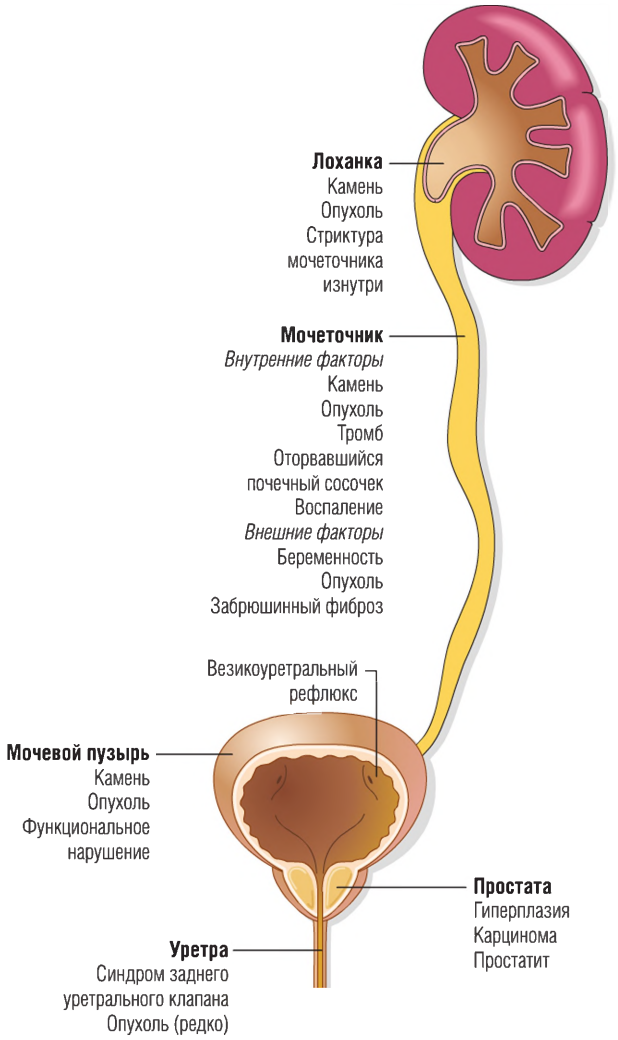


РИС. 20.49 Причины обструкции мочевыводящих путей.

«Гидронефроз» — термин, применяемый для описания расширения чашечек и лоханки почки, вызванного прогрессирующей атрофией почки из-за обструкции оттока мочи. Даже при полной обструкции клубочковая фильтрация некоторое время сохраняется, поскольку фильтрат диффундирует обратно в интерстиций почки и околопочечное пространство и в итоге возвращается в лимфатическую и венозную системы. Однако из-за такой фильтрации чашечно-лоханочная система значительно расширяется. Высокое давление в лоханке распространяется через собирательные трубочки на корковое вещество, вызывая атрофию почек и сдавливая сосуды в мозговом веществе, что приводит к уменьшению кровотока в его внутренних отделах. Нарушение медуллярного кровообращения почек приводит к обратимым функциональным нарушениям. Ранние функциональные нарушения, вызванные обструкцией, являются преимущественно тубулярными и проявляются нарушением способности почек

концентрировать мочу, позднее начинает снижаться СКФ. Обструкция вызывает также интерстициальную воспалительную реакцию (*см.* рис. 20.9), приводящую в итоге к интерстициальному фиброзу.

Морфология. При внезапной полной обструкции происходит прекращение клубочковой фильтрации, что приводит к умеренной дилатации лоханки и чашечек и иногда к атрофии паренхимы почки. При субтотальной и перемежающейся обструкции клубочковая фильтрация не прекращается и дилатация прогрессирует медленно. В зависимости от уровня обструкции оттока мочи сначала может расширяться мочевой пузырь или мочеточник, затем почка.

Увеличение почки зависит от продолжительности обструкции. Сначала происходит простое растяжение чашечно-лоханочной системы, затем к этому процессу часто присоединяется значительное воспаление стромы (даже в отсутствие инфекции). При хроническом заболевании развиваются атрофия канальцев и выраженный диффузный фиброз стромы. Происходит уплощение верхушек пирамид, в итоге они приобретают чашеобразную форму. При длительно прогрессирующем заболевании почки могут трансформироваться в тонкостенные кисты диаметром 15–20 см (рис. 20.50) с резко выраженной атрофией паренхимы, тотальной облитерацией пирамид и истончением коры.

Клинические признаки. Острая обструкция может вызвать боль из-за перерастяжения канальцевой системы и капсулы почки. Большинство ранних симптомов обусловлены фактором, вызвавшим обструкцию. Например, камень в мочеточнике может спровоцировать почечную колику, увеличение простаты — нарушение функций мочевого пузыря.

Односторонний полный или частичный гидронефроз может долго не иметь клинических симптомов благодаря компенсаторной функции непораженной почки (иногда гидронефроз впервые выявляют при внутривенной пиелографии). К сожалению, эта патология имеет тенденцию оставаться бессимптомной, что не позволяет диагностировать ее на ранних стадиях (в течение первых недель), когда еще возможно восстановить функцию почек, устранив обструкцию. Ультразвуковое исследование — информативный неинвазивный метод диагностики обструкции мочевыводящих путей.

РИС. 20.50 Гидронефроз с выраженной дилатацией чашечек и лоханки, истончением паренхимы почки.

При частичной двухсторонней обструкции самым ранним проявлением патологии является нарушение способности почек концентрировать мочу, что характеризуется полиурией и никтурией. У некоторых больных наблюдаются приобретенный дистальный канальцевый ацидоз, нарушение водно-электролитного баланса, вторичные камни в почках и типичная картина хронического тубулоинтерстициального нефрита с рубцеванием и атрофией сосочков и мозгового вещества. У таких пациентов часто развивается артериальная гипертензия.

Полная двухсторонняя обструкция проявляется олигурией или анурией и несовместима с жизнью, если устранить обструкцию не удается. Интересно, что после устранения обструкции развивается *постобструкционный диурез*, который часто может быть массивным, при этом почки экскретируют мочу, обогащенную хлоридом натрия.

Уролитиаз

Камни формируются на любом уровне мочевыводящих путей, но чаще всего в почках. Уролитиаз (*мочекаменная болезнь*) — распространенная в США патология (5–10%) [97]. В большинстве случаев болеют мужчины, пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. Давно известно, что существует наследственная и врожденная предрасположенность к формированию камней в почках. Многие врожденные нарушения метаболизма, например подагра, цистинурия, первичная гипероксалурия, характеризуются повышенными продукцией и выделением веществ, участвующих в формировании камней.

Этиология и патогенез. Различают 4 типа камней (табл. 20.12) [98]: (1) *кальциевые*, состоящие преимущественно из оксалата кальция или его смеси с фосфатом кальция; (2) *струвиты*, или *тройные камни*, состоящие из фосфорнокислого магния и фосфорнокислого аммония; (3) *уратные*, образованные солями мочевой кислоты; (4) *цистиновые*. Во всех камнях есть органический мукопротеиновый матрикс, составляющий 1–5% массы камня.

Причины уролитиаза многочисленны, но наиболее важным фактором является увеличение концентрации компонентов камней до уровней, превышающих их растворимость (*суперсатурация*). У некоторых пациентов с нормальным метаболизмом к суперсатурации может приводить малый объем мочи.

Кальциевые камни (*см.* табл. 20.12) формируются у 5% пациентов с гиперкальциемией и гиперкальциурией, вызванной гиперпаратиреозом, диффузной болезнью костей, саркоидозом или другими гиперкаль-

ТАБЛИЦА 20.12 Частота разных типов камней в почках

Типы камней и причины	Частота (%)
Кальциевые	70
Идиопатическая гиперкальциурия (50%)	
Гиперкальциурия и гиперкальциемия (10%)	
Гипероксалурия (5%)	
Кишечная (4,5%)	
Первичная (0,5%)	
Гиперурикозурия (20%)	
Гипоцитратурия	
Неизвестные метаболические нарушения (15–20%)	
Струвиты	15–20
Уратные	5–10
Гиперурикемия	
Гиперурикозурия	
Идиопатические (50%)	
Цистиновые	1–2
Другие и неизвестные	± 5

циемическими состояниями. В ≈ 55% наблюдений отмечается гиперкальциурия без гиперкальциемии. Это обусловлено рядом факторов: гиперабсорбцией кальция в кишечнике (*абсорбтивной гиперкальциурией*), нарушенной реабсорбцией кальция в почечных канальцах (*почечной гиперкальциурией*) или идиопатической гиперкальциурией на фоне голодания при нормальной функции паращитовидных желез. Около 20% кальциевых камней связаны с повышенной секрецией мочевой кислоты (*гиперурикозурический кальциевый нефролитиаз*) в сочетании с гиперкальциурией или без нее. Механизм формирования камней в этих условиях заключается в «нуклеации» оксалата кальция кристаллами мочевой кислоты в собирательных трубочках. 5% кальциевых камней ассоциируются с гипероксалурией, как наследственной (*первичная гипероксалурия*), так и более частой приобретенной, связанной с повышенным кишечным всасыванием у больных с заболеваниями кишечника (*кишечная гипероксалурия*). Кишечная гипероксалурия наблюдается также у вегетарианцев, т.к. их диета обогащена оксалатами кальция. *Гипоцитратурия*, ассоциированная с ацидозом и хронической диареей неясного происхождения, также может приводить к образованию камней. У некоторых пациентов причина уролитиаза остается неизвестной (*идиопатический уролитиаз*).

Струвиты обычно формируются после бактериальной инфекции (например, *Proteus* spp. или некоторых видов стафилококков). Защелачивание мочи способствует преципитации солей фосфата аммония и формированию крупных камней, поскольку в норме почки экскретируют значительные объемы мочевины. Так называемые *коралловидные камни*, заполняющие практически всю лоханку, почти всегда являются следствием инфекции.

Уратные камни формируются у пациентов с гиперурикемией, например при подагре и при заболеваниях, сопровождающихся гибелью и пролиферацией большого количества клеток (например, при лейкемии). Однако более 50% пациентов с уратными камнями не страдают ни гиперурикемией, ни повышенной экскрецией мочевины с мочой. У таких пациентов по необъяснимым причинам происходит экскреция мочи с уровнем pH ниже 5,5, что предрасполагает к образованию уратных камней, т.к. мочевая кислота нерастворима в кислой моче. В отличие от рентгеноконтрастных кальциевых камней уратные камни на рентгенограмме прозрачны.

Цистиновые камни формируются из-за врожденных дефектов реабсорбции аминокислот в почках, включая цистин, что приводит к цистинурии. Камни образуются при низком уровне pH мочи.

Таким образом, на формирование камней влияют повышенная концентрация компонентов камней, изменения pH мочи, уменьшение объема мочи и наличие бактериальной инфекции. Однако многие камни формируются без этих факторов, а у многих пациентов с гиперкальциурией, гипероксалурией и гиперурикозурией камни не образуются. Установлено, что формирование камней усиливается из-за *дефицита ингибиторов кристаллизации мочи*. Список таких ингибиторов очень длинный, в него включены пирофосфат, бифосфонат, цитрат, гликозаминогликаны, остеопонтин и гликопротеин *нефрокальцин*.

Морфология. В 80% наблюдений почечные камни односторонние. Большинство из них формируется в чашечно-лоханочной системе (рис. 20.51) и в мочевом пузыре. Камни лоханки обычно мелкие, размером 2–3 мм. Контур их может быть гладким или неровным (зубчатым и шиповидным). Часто в одной почке присутствует много камней. Иногда образуются ветвящиеся структуры (*коралловидные камни*), которые формируют слепок чашечно-лоханочной системы.

Клинические признаки. Камни становятся клинически значимыми, если нарушают отток мочи, вы-

РИС. 20.51 Нефролитиаз. Крупный камень в лоханке почки [предоставлено Dr. E. Mosher, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

зывают изъязвление или кровотечение. Камни могут быть бессимптомными или значительно травмировать почку. Наиболее опасны мелкие камни, т.к. они могут проходить по мочеточнику, вызывать почечную колику (один из наиболее интенсивных видов боли) и приводить к обструкции мочеточника. Более крупные камни не могут проникнуть в мочеточник и остаются бессимптомными в лоханке, часто впервые проявляясь гематурией. Наличие камней предрасполагает к развитию инфекции из-за обструкции или в результате травмы мочевыводящих путей.

Опухоли почек

В почках развиваются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. Доброкачественные опухоли редко проявляются клинически, кроме онкоцитомы. Злокачественные опухоли почек — серьезная клиническая проблема. Самой распространенной злокачественной опухолью почек является почечно-клеточная карцинома, затем — опухоль Вильмса, которая развивается в детском возрасте (*см.* главу 10), и уротелиальная карцинома лоханки и чашечек.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Папиллярная аденома почки

При аутопсии в почке часто (7–22%) выявляют мелкие, четко отграниченные опухоли из эпителия канальцев. Доброкачественные опухоли чаще всего имеют папиллярное строение, поэтому в новейших классификациях их называют *папиллярными аденомами почек* [99].

Морфология. Папиллярные аденомы почек — это маленькие опухоли (обычно менее 0,5 см), которые располагаются в коре и имеют вид бледных серовато-желтых, хорошо очерченных узлов. При микроскопическом исследовании представлены сложными ветвящимися папилломатозными структурами с отростками. Клетки могут формировать тяжи, трабекулы, железистоподобные и трубчатые структуры. Клетки имеют кубическую или полигональную форму с небольшим, центрально расположенным ядром и скудной цитоплазмой без признаков атипии.

По гистологическим критериям эти аденомы неотличимы от высокодифференцированной папиллярной почечно-клеточной аденокарциномы и имеют сходные иммуногистохимические и цитогенетические характеристики (трисомии по 7-й и 17-й хромосомам) с папиллярной карциномой (*см.* далее). Размер папиллярной аденомы почек является прогностическим фактором (пограничное значение — 3 см, опухоли большего размера склонны к метастазированию) [99]. Однако есть сообщения о метастазировании папиллярной аденомы и малого размера, поэтому в настоящее время все папиллярные аденомы почек считают потенциально злокачественными, пока не будет выявлен достоверный маркер доброкачественности.

Ангиомиолипома

Эта доброкачественная опухоль почки состоит из сосудов, гладкомышечных клеток и жировой ткани. *Ангиомиолипомы* выявляют у 25–50% пациентов с *туберозным склерозом* (заболеванием, обусловленным миссенс-мутацией генов-супрессоров опухолей *TSC1* и *TSC2*). Заболевание характеризуется поражением коры головного мозга, сопровождающимся эпилепсией, деменцией, аномалиями кожи и редкими доброкачественными опухолями других локализаций, например в сердце (*см.* главы 12, 28). Клиническое значение ангиомиолипомы во многом обусловлено ее склонностью к спонтанному кровоизлиянию.

Онкоцитома

Онкоцитома — это эпителиальная опухоль, которая состоит из крупных эозинофильных клеток с мелким округлым ядром и крупным ядрышком. Считается, что онкоцитома развивается из вставочных клеток собирательных трубочек. При ультраструктурном исследовании клетки онкоцитомы содержат *множество митохондрий*. При макроскопическом исследовании опухоль имеет желтоватый или коричневый цвет, относительно гомогенна и обычно хорошо инкапсулирована. Онкоцитомы могут достигать 12 см. В семейных случаях эти опухоли, как правило, множественные. Из всех хирургически удаленных опухолей почек онкоцитома составляет ≈ 5–15%.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Почечно-клеточная карцинома

Почечно-клеточная карцинома (*аденокарцинома почки*) в США составляет ≈ 3% впервые выявленных злокачественных опухолей внутренних органов и 85% злокачественных опухолей почки у взрослых. В год регистрируют 30 тыс. новых случаев заболевания и 12 тыс. летальных исходов [100]. Почечно-клеточная карцинома развивается в основном у пожилых, обычно в 50–70 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. Из-за ярко-желтого цвета опухоли и сходства опухолевых клеток со светлыми клетками коры надпочечника почечно-клеточную карциному одно время называли *гипернефромой*. В настоящее время известно, что опухоль развивается из клеток эпителия канальцев.

Эпидемиология. Самым значимым фактором риска является курение. Лица, курящие сигареты, в 2 раза чаще, чем некурящие, заболевают почечно-клеточной карциномой (курящие трубки и сигары также склонны к этому заболеванию). Международные исследования установили дополнительные факторы риска: ожирение (особенно у женщин), артериальная гипертензия, эстрогеновая терапия, воздействие асбеста, нефтепродуктов и тяжелых металлов [101, 102]. Частота развития почечно-клеточной карциномы выше при хронической почечной недостаточности, приобретенной кистозной болезни почек (*см.* ранее) и туберозном склерозе.

Большинство злокачественных опухолей почки являются спорадическими, однако у молодых пациентов возможны необычные наследственные аутосомно-доминантные формы. Следующие семейные варианты карциномы почки составляют всего 4%, но чрезвычай-

но информативны в плане изучения канцерогенеза в почках:

- *синдром Гиппеля–Линдау.* У ≈ 50–60% пациентов с геном *VHL* (*см.* главу 28) при достаточно высокой продолжительности жизни развиваются кисты почек и двухсторонние, часто множественные почечно-клеточные карциномы. Последние исследования показывают, что ген *VHL* вовлечен в патогенез как спорадической, так и наследственной светлоклеточной карциномы;
- *наследственная светлоклеточная карцинома.* Не имеет проявлений, характерных для синдрома Гиппеля–Линдау, но наблюдаются аномалии, вовлекающие родственные гены;
- *наследственная папиллярная карцинома.* Это аутосомно-доминантное заболевание характеризуется множественными двухсторонними папиллярными опухолями, рядом цитогенетических аномалий и мутациями протоонкогена *MET*.

Классификация, гистология, цитогенетика и генетика. Классификация почечно-клеточной карциномы основана на коррелятивных цитогенетических, генетических и гистологических исследованиях [103, 104]. Основными типами опухоли являются (рис. 20.52):

- *светлоклеточная карцинома.* Самый распространенный тип почечно-клеточных карцином (70–80%). Опухоль непапиллярная и состоит из клеток с прозрачной или гранулярной цитоплазмой. Светлоклеточная карцинома может быть наследственной, но в большинстве случаев (95%) она спорадическая (ассоциированная с синдромом Гиппеля–Линдау). В 98% случаев есть потеря последовательности в коротком плече 3-й хромосомы. Это может быть делеция (3p–) или несбалансированная транслокация t(3;6, 3;8, 3;11), что приводит к потере последовательности в 3-й хромосоме на протяжении от 3p12 до 3p26. Этот диапазон соответствует местоположению гена *VHL* (3p25.3) [105]. Второй аллель гена *VHL*, без делеции, имеет соматические мутации, или отмечается его гиперметилирование, приводящее к инактивации гена в 80% случаев. Таким образом, ген *VHL* выступает в роли гена-супрессора опухолей как при наследственной, так и при спорадической светлоклеточной карциноме (*см.* главу 7) [106]. Ген *VHL* кодирует белок, который является частью комплекса убиквитин-лигазы, участвующего в отборе других белков, подлежащих деградации [106]. Важной мишенью белка VHL является HIF-1. При мутации *VHL* уровень HIF-1 остается высоким. Этот конститутивно активный белок повышает транскрипцию и выработку индуцируемых гипоксией проангиогенных белков, таких как VEGF, PDGF, TGF-α и TGF-β. Кроме того, отмечается гиперрегуляция инсулиноподобного фактора роста 1 (другой мишени белка VHL). Так активируется как ангиогенез, так и клеточный рост. Кроме того, на хромосоме 3p картируются по крайней мере еще два гена-супрессора опухолей [107];
- *папиллярная карцинома.* Частота такой опухоли составляет 10–15% всех злокачественных новообразований почки. Для данного типа опухоли характерны папиллярный рост и мультифокальность. Папиллярная карцинома может быть наследственной или спорадической. Опухоль не ассоциируется с делецией хромосомы 3p, наиболее частые цитогенетические аномалии — трисомии по 7, 16 и 17-й хромосомам и потеря Y-хромосомы у мужчин со спорадической опухолью и трисомия по 7-й хромосоме при наследственной опухоли. При наследственном варианте мутации картиру-

РИС. 20.52 Цитогенетические (синий цвет) и генетические (красный цвет) характеристики папиллярной и светлоклеточной почечно-клеточных карцином [предоставлено Dr. Keith Ligon, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

ются в локусе 7-й хромосомы, содержащем локус для гена *MET* — протоонкогена, функционирующего как рецептор тирозинкиназы для *фактора роста гепатоцитов* [108]. Мутации гена *MET* выявляют при спорадической папиллярной карциноме. Фактор роста гепатоцитов регулирует рост клеток, их мобильность, инвазивные свойства и морфогенетическую дифференцировку (*см.* главу 3);

- *хромофобная карцинома*. Составляет 5% почечно-клеточных карцином, состоит из клеток с бледной цитоплазмой, выраженной клеточной мембраной, часто с просветлением вокруг ядра. При цитогенетическом исследовании выявляют множественные потери хромосом и гипоплоидии. Как и онкоцитома, хромофобная карцинома предположительно развивается из вставочных клеток собирательных трубочек. По сравнению со светлоклеточной и папиллярной карциномами прогноз хромофобной карциномы гораздо лучше. Дифференциальная диагностика хромофобной карциномы и онкоцитомы может быть крайне сложной;
- *карцинома собирательных трубочек*. Составляет ≈ 1% всех эпителиальных опухолей почки. Развивается из клеток собирательных трубочек мозгового вещества. Информации о генетических нарушениях мало, удалось выявить только несколько потерь хромосом. Гистологически опухоли характеризуются гнездами злокачественных клеток, расположенными в фиброзированной строме мозгового вещества.

В результате генетических исследований выявлены новые типы почечно-клеточной карциномы, имеющие уникальные гистологические и генетические свойства [109].

Морфология. Почечно-клеточная карцинома может развиться в любой части почки, но чаще всего вовлекаются полюса. Светлоклеточная карцинома образуется из эпителия проксимальных канальцев и обычно представлена одиночным узлом округлой формы. Опухоль может иметь различный размер. На разрезе светлоклеточная карцинома обычно яркого желто-белого цвета. Желтый цвет обусловлен высоким содержанием липидов в клетках опухоли. Характерны обширные очаги ишемии, кровоизлияний, уплотнения и некроза бело-серого цвета. Опухоль обычно четко отграничена от окружающих тканей почки, но часто срастается с капсулой почки (рис. 20.53). Папиллярные карциномы развиваются из клеток дистальных отделов извитых канальцев, могут быть мультифокальными и двухсторонними. В них часто наблюдаются кровоизлияния и кисты, особенно в крупных опухолях. Папиллярные карциномы — самый частый тип злокачественной опухоли почек у пациентов, страдающих приобретенной кистозной болезнью почек, ассоциированной с диализом.

По мере роста опухоль может пролабировать в чашечки и лоханку и в конце концов прорастать в виде грибовидных масс в мочеточник. Характерной чертой почечно-клеточной карциномы является тенденция к прорастанию в почечную вену (*см.* рис. 20.53) и росту в виде солидного тяжа внутри этого сосуда. Дальнейший рост может привести к прорастанию опухоли в нижнюю полую вену и правое предсердие.

РИС. 20.53 Почечно-клеточная карцинома. Типичная яркая желто-белая опухоль в полюсе почки и формирующийся опухолевый тромб в почечной вене.

Характер роста *светлоклеточной карциномы* варьирует от солидного до трабекулярного (в виде тяжей) или тубулярного (напоминающего канальцы). Клетки опухоли имеют округлую или полигональную форму и обильную светлую или гранулярную цитоплазму, содержащую липиды и гликоген (рис. 20.54А). Для светлоклеточной карциномы характерна нежная ветвящаяся сеть сосудов, могут встречаться участки кистозного и солидного строения. Большинство светлоклеточных карцином являются высокодифференцированными, но во многих случаях наблюдается выраженная клеточная атипия (гигантские клетки и уродливые ядра). *Папиллярная карцинома* состоит из кубических или низких цилиндрических клеток, формирующих сосочки. В строме сосочков часто обнаруживаются пенистые клетки (*см.* рис. 20.54Б), могут встречаться псаммомные тельца. Строма обычно скудная, но хорошо васкуляризованная. *Хромофобная карцинома* представлена бледными эозинофильными клетками, часто с перинуклеарным просветлением (гало), сконцентрированными в солидные пучки, расположенные преимущественно периваскулярно (*см.* рис. 20.54В). *Карцинома собирательных трубочек* (*трубочек Беллини*) — это редкая форма карцином, представленная канальцами неправильной формы, выстланными атипическим эпителием с клетками, похожими на шляпки обойных гвоздей. При всех вариантах карцином почек иногда имеются саркоматоидные изменения, являющиеся неблагоприятным прогностическим признаком.

Клинические признаки. Классическая триада проявлений почечно-клеточной карциномы — боль в реберно-позвоночном углу, пальпируемое образование, гематурия, однако данные симптомы наблюдают только в 10% случаев. Самый надежный симптом — гематурия, но она может быть непостоянной и выявляется

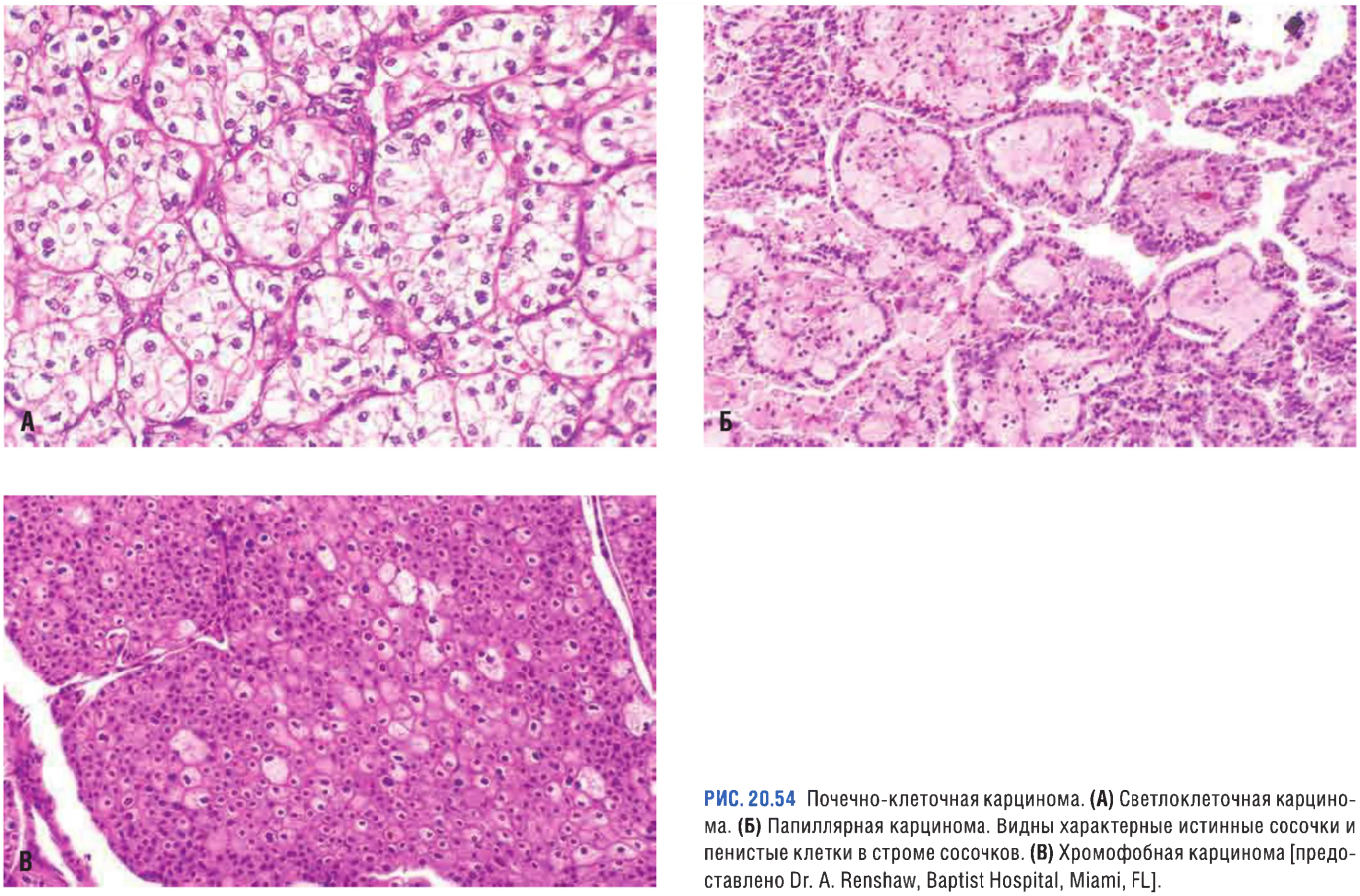


РИС. 20.54 Почечно-клеточная карцинома. **(А)** Светлоклеточная карцинома. **(Б)** Папиллярная карцинома. Видны характерные истинные сосочки и пенистые клетки в строме сосочков. **(В)** Хромофобная карцинома [предоставлено Dr. A. Renshaw, Baptist Hospital, Miami, FL].

только при микроскопическом исследовании. Во многих случаях опухоль достигает значительных размеров (более 10 см в диаметре) без специфических клинических проявлений, но часто сопровождается общими симптомами — лихорадкой, потерей аппетита, снижением массы тела, общей слабостью. Многие опухоли обнаруживают случайно при выполнении компьютерной или магнитно-резонансной томографии по другим причинам.

Иногда почечно-клеточная карцинома сопровождается множеством экстраренальных симптомов, что значительно затрудняет ее диагностику. Часто наблюдаются разнообразные паранеопластические синдромы (*см.* главу 7), нарушение гормонального статуса, полицитемия, гиперкальциемия, артериальная гипертензия, нарушение функции печени, феминизация или маскулинизация, синдром Кушинга, эозинофилия, лейкемоидные реакции и амилоидоз.

Одной из важных особенностей почечно-клеточной карциномы является ее склонность к широкому метастазированию до клинических проявлений в месте первичной локализации. У 25% пациентов с вновь выявленной почечно-клеточной карциномой на момент ее диагностики уже были рентгенологические признаки метастазирования. Самой частой локализацией метастазов являются легкие (более 50%) и кости (33%), далее (в порядке убывания частоты): регионарные лимфоузлы, печень, надпочечники и головной мозг.

Средняя 5-летняя выживаемость при почечно-клеточной карциноме составляет ≈ 45%, при отсутствии отдаленных метастазов — 70%. При прорастании в почечную вену или околопочечную клетчатку этот показатель снижается до 15–20%. Тактикой выбора является нефрэктомия, но возможна и частичная нефрэктомия, сохраняющая функцию почки (применяют все чаще).

Уротелиальная карцинома лоханки

Около 5–10% опухолей почки развиваются из уротелия лоханки (рис. 20.55). Эти опухоли варьируют от совершенно доброкачественной папилломы до инвазивной (переходно-клеточной) уротелиальной карциномы.

Уротелиальная карцинома лоханки обычно проявляется клинически относительно рано, т.к. расположена в тазу и при некрозе сопровождается заметной гематурией. Большинство этих опухолей на момент выявления имеют небольшие размеры. Уротелиальная карцинома лоханки может затруднять отток мочи, приводя к пальпируемому гидронефрозу и боли в животе. При гистологическом исследовании эта опухоль не отличается от злокачественных опухолей мочевого пузыря (*см.* главу 21).

Уротелиальная карцинома лоханки иногда бывает множественной, вовлекая лоханку, мочеточники и мочевой пузырь. В 50% случаев обнаруживаются

РИС. 20.55 Уротелиальная карцинома лоханки. Над устьем мочеточника виден округлый опухолевый узел.

предсуществующие или сопутствующие уротелиальные опухоли мочевого пузыря. При гистологическом исследовании часто обнаруживают очаги атипии или карциному *in situ* в макроскопически неизмененном уротелии, расположенном вдали от уротелиальной карциномы лоханки. Как уже отмечалось, пациенты с анальгетической нефропатией и балканской нефропатией находятся в группе риска по развитию уротелиальной карциномы лоханки и мочевого пузыря.

Прогноз уротелиальной карциномы лоханки неблагоприятный (несмотря на небольшие размеры опухоли и обманчиво доброкачественный вид) из-за частого массивного инфильтративного роста опухоли в стенку лоханки и чашечек. 5-летняя выживаемость составляет 50–100% при высокодифференцированных неинвазивных карциномах, 10% — при низкодифференцированных инфильтрирующих карциномах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dinesen I: Seven Gothic Tales. New York, Modern Library, 1939.
2. National Center for Health Statistics: National Vital Statistics Report, 2002.
3. Miner JH: Renal basement membrane components. Kidney Int 56:2016, 1999.
4. Tryggvason K, Wartiovaara J: Molecular basis of glomerular permselectivity. Curr Opin Nephrol Hypertens 10:543, 2001.
5. Hudson BG et al.: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. N Engl J Med 348:2543, 2003.
6. Kwoh C et al.: Pathogenesis of nonimmune glomerulopathies. Annu Rev Pathol 1:349, 2006.
7. Pavenstadt H et al.: Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev 83:253, 2003.
8. Tryggvason K et al.: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006.
9. Drew AF et al.: Crescentic glomerulonephritis is diminished in fibrinogen-deficient mice. Am J Physiol Renal Physiol 281:F1157, 2001.
10. Couser WG: Glomerulonephritis. Lancet 353:1509, 1999.
11. Neilson EG, Couser WG (eds): Immunologic Renal Diseases, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001.
12. Ronco P, Debiec H: Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. Semin Immunopathol 29:445, 2007.
13. Nimmerjahn F, Ravetch JV: Fc-receptors as regulators of immunity. Adv Immunol 96:179, 2007.
14. Kurts C, Heymann F et al.: Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology. Semin Immunopathol 29:317, 2007.
15. Tipping PG, Holdsworth SR: T cells in glomerulonephritis. Springer Semin Immunopathol 24:377, 2003.
16. Floege J et al.: A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. J Am Soc Nephrol 19:12, 2008.
17. Bottinger EP: TGF-beta in renal injury and disease. Semin Nephrol 27:309, 2007.
18. Eddy AA: Progression in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 12:353, 2005.
19. Fogo AB: Progression and potential regression of glomerulosclerosis. Kidney Int 59:804, 2001.
20. Remuzzi G et al.: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 116:288, 2006.
21. Brenner BM: Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. J Clin Invest 110:1753, 2002.
22. Shankland SJ: The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney Int 69:2131, 2006.
23. Abbate M et al.: How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol 17:2974, 2006.
24. Couser WG Jr, Alpers CE: Postinfectious glomerulonephritis. In Neilson EG, Couser WG (eds): Immunologic Renal Diseases, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, p 899.
25. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S: Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. Kidney Int 71:1094, 2007.
26. Jennette JC: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 63:1164, 2003.
27. Phelps RG, Rees AJ: The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. Kidney Int 56:1638, 1999.
28. Jennette JC et al.: Pathogenesis of vascular inflammation by antineutrophil cytoplasmic antibodies. J Am Soc Nephrol 17:1235, 2006.
29. Kitiyakara C et al.: Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 23:172, 2003.
30. Cattran DC: Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 59:1983, 2001.
31. Ponticelli C: Membranous nephropathy. J Nephrol 20:268, 2007.
32. Couser WG, Nangaku M: Cellular and molecular biology of membranous nephropathy. J Nephrol 19:699, 2006.
33. Saha TC, Singh H: Minimal change disease: a review. South Med J 99:1264, 2006.
34. Grimbert P et al.: Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 18:245, 2003.
35. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 46:1223, 1994.
36. Sharma M et al.: "The FSGS factor": enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. J Am Soc Nephrol 10:552, 1999.
37. Albaqumi M et al.: Collapsing glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 17:2854, 2006.
38. Laurinavicius A, Rennke HG: Collapsing glomerulopathy — a new pattern of renal injury. Semin Diagn Pathol 19:106, 2002.
39. Pollak MR: Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. Curr Opin Nephrol Hypertens 17:138, 2008.
40. Wyatt CM, Klotman PE: HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. Clin J Am Soc Nephrol 2 (Suppl 1):S20, 2007.
41. Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 47:643, 1995.

42. Smith KD, Alpers CE: Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:396, 2005.
43. Appel GB et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol 16:1392, 2005.
44. Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 16:2088, 2005.
45. Barratt J et al.: Immunopathogenesis of IgAN. Semin Immunopathol 29:427, 2007.
46. Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. Nat Clin Pract Nephrol 4:24, 2008.
47. Thorner PS: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. Nephron Clin Pract 106:c82, 2007.
48. Kashtan CE: Alport syndromes: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. Pediatr Nephrol 14:502, 2000.
49. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. N Engl J Med 347:738, 2002.
50. Ibrahim HN, Hostetter TH: Diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 8:487, 1997.
51. Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA 288:2579, 2002.
52. Bohlender JM et al.: Advanced glycation end products and the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 289:F645, 2005.
53. Wolf G, Ziyadeh FN: Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int 56:393, 1999.
54. Dalla Vestra M et al.: Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Metab 26 (Suppl 4):8, 2000.
55. Wolf G et al.: From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes 54:1626, 2005.
56. Fioretto P, Mauer M: Histopathology of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 27:195, 2007.
57. Alpers CE, Kowalewska J: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 19:34, 2008.
58. American Society of Nephrology: Renal Research Report. J Am Soc Nephrol 16:1886, 2005.
59. Schrier RW et al.: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 114:5, 2004.
60. Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. N Engl J Med 357:797, 2007.
61. Jo SK et al.: Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. Clin J Am Soc Nephrol 2:356, 2007.
62. Oliver J et al.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. J Clin Invest 30:1307, 1951.
63. Ronald A: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 113 (Suppl 1A):14S, 2002.
64. Lane MC, Mobley HL: Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. Kidney Int 72:19, 2007.
65. Gargollo PC, Diamond DA: Therapy insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. Nat Clin Pract Nephrol 3:551, 2007.
66. Piccoli G et al.: Acute pyelonephritis: a new approach to an old clinical entity. J Nephrol 18:474, 2005.
67. Nickeleit V, Mihatsch MJ: Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. Transpl Int 19:960, 2006.
68. Choudhury D, Ahmed Z: Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol 2:80, 2006.
69. Fored CM et al.: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. N Engl J Med 345:1801, 2001.
70. Gambaro G, Perazella MA: Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. J Intern Med 253:643, 2003.
71. Grollman AP et al.: Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 104:12129, 2007.
72. Markowitz GS et al.: Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 16:3389, 2005.
73. Kurokawa K et al.: Hypertension: causes and consequences of renal injury. Kidney Int 49:S1, 1997.
74. Meyrier A et al.: Ischemic renal diseases: new insights into old entities. Kidney Int 54:2, 1998.
75. Marcantoni C, Fogo AB: A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. J Nephrol 20:518, 2007.
76. Kitiyakara C, Guzman NJ: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J Am Soc Nephrol 9:133, 1998.
77. Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. N Engl J Med 344:431, 2001.
78. Goldblatt H et al.: Studies on experimental hypertension: I. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 59:347, 1934.
79. Besbas N et al.: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 70:423, 2006.
80. Moake JL: Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 347:589, 2002.
81. Desch K, Motto D: Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? J Am Soc Nephrol 18:2457, 2007.
82. Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. Kidney Int 70:16, 2006.
83. Grabowski EF: The hemolytic-uremic syndrome — toxin, thrombin, and thrombosis. N Engl J Med 346:58, 2002.
84. Textor SC, Wilcox CS: Ischemic nephropathy/azotemic renovascular disease. Semin Nephrol 20:489, 2000.
85. Foley RN, Collins AJ: End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. J Am Soc Nephrol 18:2644, 2007.
86. Gardner KD Jr. BJ: The Cystic Kidney. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1990.
87. Torres VE et al.: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 369:1287, 2007.
88. Rossetti S, Harris PC: Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18:1374, 2007.
89. Rossetti S et al.: The position of the polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene mutation correlates with the severity of renal disease. J Am Soc Nephrol 13:1230, 2002.
90. Wilson PD, Goilav B: Cystic disease of the kidney. Annu Rev Pathol 2:341, 2007.
91. Guay-Woodford LM: Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. Pediatr Nephrol 21:1369, 2006.
92. Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 350:151, 2004.
93. Yoder BK: Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18:1381, 2007.
94. Ward CJ et al.: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. Nat Genet 30:259, 2002.
95. Hildebrandt F, Zhou W: Nephronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol 18:1855, 2007.
96. Chevalier RL: Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. Nat Clin Pract Nephrol 2:157, 2006.
97. Coe FL et al.: Kidney stone disease. J Clin Invest 115:2598, 2005.
98. Pak CY: Kidney stones. Lancet 351:1797, 1998.
99. Eble JN, Moch H: Papillary adenoma of the kidney. In Eble JN, Sauter G, et al. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France, IARC Press, 2004, p 41.
100. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008.
101. McLaughlin JK, Lipworth L: Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol 27:115, 2000.

102. Moore LE et al.: Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. Cancer Invest 23:240, 2005.
103. Eble JN, Sauter G, et al.: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France, IARC Press, 2004.
104. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2477, 2005.
105. Bodmer D et al.: Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 11:2489, 2002.
106. Kaelin WG, Jr: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. Clin Cancer Res 13:680s, 2007.
107. Pavlovich CP et al.: The genetic basis of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 30:437, 2003.
108. Linehan WM et al.: Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. Clin Cancer Res 13:671s, 2007.
109. Young AN et al.: Renal epithelial neoplasms: diagnostic applications of gene expression profiling. Adv Anat Pathol 15:28, 2008.

Предметный указатель

В алфавитном порядке английского языка

A
α-талассемия 739, 740
α_1-антитрипсин, дефицит 982, 983
  болезнь печени 982, 983
  генетика 982
  клинические признаки 983
  морфология 983
  патогенез 982
  эмфизема 778, 779
A-кольца 870
ADAM-33 при астме 785
ADAMTS13 при тромботической микроангиопатии 761, 1080, 1081
Ancylostoma duodenale, энтероколит 915
Ascaris lumbricoides, энтероколит 914, 915

B
β-миозина тяжелая цепь при гипертрофической кардиомиопатии 654
β-талассемия 736–740
  большая 737–739
  клинические синдромы 737, 739
  малая 737, 740
  молекулярный патогенез 736–738
  признак 737, 739
  промежуточная 737, 739
β-цепи, синтез 736–738
B-клеточная неоплазия
  клетки-предшественники 678, 680–683
  периферическая 678, 681, 683–696
  происхождение 679
B-клеточная острая лимфобластная лейкемия/лимфома 680–683
B-кольца 870
B-крупноклеточная лимфома диффузная 681, 687, 688
Bartonella henselae 593
Bartonella quintana 593

C
C-реактивный белок, атеросклероз 566
Campylobacter jejuni 907, 908
Chlamydia pneumoniae 811
c-KIT, гастроинтестинальная стромальная опухоль 895
Clostridium difficile 911, 912
c-MET при раке легкого 823
c-MYC онкоген
  лимфома Беркитта 686, 688
  неопластическая пролиферация лейкоцитов 676
Coccidioides immitis 817
COL4A3 при синдроме Альпорта 1057
COL4A4 при синдроме Альпорта 1057
COL4A5 при синдроме Альпорта 1057
Coxiella burnetii 811
Cryptosporidium hominis 916
Cryptosporidium parvum 916
Cryptosporidium spp. 914, 916

E
Entamoeba histolytica 914, 915
Enterobius vermicularis 915
Escherichia coli
  O157:H17 906, 908, 911
  тромботическая микроангиопатия 1080
  энтероагрегативные 906, 908, 911
  энтерогеморрагические 906, 908, 911
  энтероинвазивные 906, 911
  энтероколит 906, 908, 911
  энтеротоксигенные 906, 911

G
Giardia duodenalis 916
Giardia intestinalis 916
Giardia lamblia 914, 916

H
HACEK группа, микроорганизмы при эндокардите 644
Haemophilus influenzae 808, 809
Helicobacter heilmannii 880
Helicobacter pylori 885, 886
HELLP синдром 994
Histoplasma capsulatum 815, 816

I
IPEX синдром 904

J
JAK2
  истинная полицитемия 711
  первичный миелофиброз 713
  эссенциальный тромбоцитоз 713

K
Klebsiella pneumoniae 809

L
Ligamentum arteriosum 618

M
MALT-лимфома 694
  Helicobacter pylori 892
  желудка 892, 893
  хромосомные транслокации 675, 676
MB-фракция креатинкиназы при инфаркте миокарда 630, 631
Moraxella catarrhalis 809
Mycoplasma pneumoniae 811

N
Necator duodenale 915
NK-клеточные неоплазии
периферические 678, 681, 696, 697
NKX2–5 при врожденном пороке
сердца 612

P
PML-RAR-α, гибридный белок при
острой миелоидной лейкемии 706
Pseudomonas aeruginosa 809

S
Salmonella enteritidis 909
Salmonella paratyphi 906, 910
Salmonella typhi 909, 910
Schistosomiasis spp. 914, 915
Staphylococcus aureus 644, 645, 809, 850
Staphylococcus epidermidis 644
Streptococcus pneumoniae 808
Streptococcus viridans 644
Strongyloides spp. 915

T
Т-клеточная лейкемия/лимфома
взрослых 678, 681, 697
ассоциированная с энтеропатией
904
острая лимфобластная 678–680
Т-клеточная лимфома периферическая
неуточненная 681, 696
Т-клеточные неоплазии
клетки-предшественники 678–681
периферические 678, 681, 696, 697
происхождение 678, 679
Т-лимфоциты, гломерулярное
повреждение 1040
Taenia solium 915
T_H1-клетки, воспалительная болезнь
кишечника 918, 919
T_H17-клетки, воспалительная
болезнь кишечника 918, 919
T_H2-клетки, астма 783, 784
Т/NK-клеточная лимфома
экстранодальная 681, 698
Trichuris trichiura 915
Tropheryma whippelii 912

V
Vasa vasorum 555
Vibrio parahaemolyticus 905

Y
Yersinia pestis 910
Yersinia spp. 906, 908, 910

Z
Zellballen, опухоли каротидных телец
856

В алфавитном порядке русского языка

А

Абеталипопротеинемия 904, 905
Аблационная нефропатия 1053
Абсцесс
  билиарный 970
  желудочные ямки 882
  крипт-абсцесс
    болезнь Крона 921
    кампилобактерный энтероколит 907, 908
    язвенный колит 923
  легких 808, 810, 814, 815
    септикопиемический 814
  перинефральный 1068
  печени 970
    амебный 916
  фиброзного кольца при инфекционном эндокардите 644
Аганглиоз толстой кишки
  врожденный 868, 869
Агглютинины холодовые, иммуногемолитическая анемия 742, 743
Агенезия почек 1083
Агенты кардиотоксичные, заболевание миокарда 657, 658
Агранулоцитоз 671, 672
  проявления в полости рта 843
Адвентиция кровеносных сосудов 554
Аденовирус, гастроэнтерит 914
Аденокарцинома
  желудка 888–892
    хронический гастрит 886, 887
  желчного пузыря 1009, 1010
  легкого 821–824, 832, 833
    предшествующие состояния 824, 825
  пищевода 875, 876
    пищевод Барретта 873, 874
  почки 1092–1095
  толстой кишки 934–938
    диета 934
    клинические признаки 937
    метастазы 938
    морфология 936, 937
    патогенез 935, 936
    профилактика 934, 935
    стадирование 937, 938
    эпидемиология 934, 935
  тонкой кишки, целиакия 904
Аденома
  гепатоцеллюлярная 996, 997
  желудка 887, 889
  папиллярная 1092
  слюнных желез плеоморфная 858, 859
  толстой кишки 931, 932
    ворсинчатая 931, 932
    на ножке 930, 931
    плоская зубчатая 931–933
    тубуло-ворсинчатая 931
    тубулярная 931
Аденома–карцинома, последовательность 935
Аденоматозная гиперплазия легкого 824, 825
Аденоматозный полипоз наследственный 928, 933, 934
Аденомиоз желчного пузыря 1009
Азотемия 1030
  постренальная 1030
  преренальная 1030
    левожелудочковая недостаточность 608
Акантоз черный, рак легкого 827
Активные формы кислорода, эмфизема 778, 779
Актин в миокарде 602
Алажиля синдром 984, 989
Алейкемическая лейкемия 704
Алкоголь, дилатационная кардиомиопатия 652
Алкогольная болезнь печени 973–977
  клинические признаки 976, 977
  морфология 973–975
  патогенез 975, 976
  эпидемиология 973
Алкогольная кардиомиопатия 652
Алкогольный гепатит 973–976
Алкогольный жировой гепатоз 973, 974
Алкогольный панкреатит 1018–1021
Алкогольный стеатогепатит 973, 974
Алкогольный цирроз 974–977
  гемохроматоз 981
Аллерген-индуцированная астма 782–784
Аллергический альвеолит 799
Аллергический ангиит 586
Аллергический бронхолегочный аспергиллез 787
Аллергический гранулематоз 586
Аллергический ринит 848
Альвеолит
  аллергический 799
  криптогенный фиброзирующий 788–790
Альвеолы
  мешочки 770
  отросток 838
  перегородка 770
  повреждение диффузное 773, 774
  протеиноз легочный 801, 802
  стенка 770
  ходы 770
  эпителий 770
Альпорта синдром 1057, 1058

Альтернативный путь активации системы комплемента при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1039, 1054
Амебиаз 914–916
Амебный абсцесс печени 916
Амелобластома полости рта 848
Амилоидоз
дискразия иммуноцитов 689, 690
миеломная нефропатия 1075
первичный 690
периваскулярный 758
почек 1061
сердца 658, 659
Аммиак, заболевания легких 792
Ампула фатерова сосочка 1014
Амфибол 795
Анальгетическая нефропатия 1072, 1073
Анальный канал, опухоли 938, 939
Анапластическая крупноклеточная лимфома 681, 696, 697
Анасарка при правожелудочковой недостаточности 609
Ангиит аллергический 586
Ангиогенез 556
Ангиодисплазия кишечная 900
Ангиома паукообразная в связи с печеночной недостаточностью 948
Ангиоматоз 591
бактериальный 591, 593, 594
энцефалотригеминальный 593
Ангиомиолипома почки 1092
Ангиопластика 597
баллонная, патология 597, 598
чрескожная транслюминальная коронарная, патология 597, 598
Ангиосаркома 596, 597
печени 597, 997
сердца 663
Ангиотензин, регуляция кровяного давления 560, 561
Ангиофиброма носоглотки 850
Аневризма 556, 574–577
аорты
брюшной 576, 577
грудной 577
патогенез 575, 576
атеросклероз 572
веретенообразная 575
воспалительная 577
желудочка вследствие инфаркта миокарда 632
истинная 574, 575
ложная 575
мешковидная 556, 575, 576
микотическая 576, 577
определение 574
патогенез 575, 576
псевдоаневризма 575
Анемия 726–757
апластическая 753–755
проявления в полости рта 843
гемолитическая 728–743
дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы 731, 732
иммуногемолитическая 741–743
классификация 726, 728
клинические признаки 728
микроангиопатическая 743
морфология 728, 729
наследственный сфероцитоз 729–731
общие признаки 728
пароксизмальная ночная гемоглобинурия 740, 741
патогенез 729, 730
серповидно-клеточная 732–736
синдром талассемии 736–740
травма эритроцитов 743
гепатоцеллюлярная болезнь печени 756
гипохромная микроцитарная 727
дефицит железа 751, 752
дефицит фолиевой кислоты 744, 747–749
диагностика 726
железодефицитная 749–752
болезнь Крона 922
рак толстой кишки 937
истинная эритроцитарная аплазия 755
классификация 726, 727
клинические признаки 727
кровопотеря 726–728
макроцитарная 727
мегалобластная 743–749
дефицит фолиевой кислоты 744, 747–749
морфология 743, 744
пернициозная 743–747
миелофтизная 755, 756
микроангиопатическая гемолитическая 743
микроцитарная гипохромная 727
дефицит железа 751, 752
нормоцитарная нормохромная 727
определение 726
пернициозная 743–747
аутоиммунный гастрит 882–884
серповидно-клеточная 732
диагностика 736
клинические признаки 734
морфология 734
папиллярный некроз 1073
патогенез 732
прогноз 736
эпидемиология 732
Фанкони 677, 726, 753, 754
хроническая почечная недостаточность 756
хронические заболевания 752, 753
эндокринные заболевания 756
эритропоэз сниженный 726, 727, 743–756
Анкилостомоз 915
Анкирин, наследственный сфероцитоз 729
Аномалии
врожденные
желудочно-кишечного тракта
атрезия, фистула и дупликатура 866
болезнь Гиршпрунга 868, 869
диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис 867
дивертикул Меккеля 867
пилоростеноз 868
эктопия 867
желчного пузыря 1002
желчных протоков 988, 989
желчных путей 1002
кровеносных сосудов 556
легких 771
поджелудочной железы 1015
почек 1082
агенезия 1083
гипоплазия 1083
мультикистозная дисплазия 1083–1085
подковообразная 1083
эктопия 1083
сосудистой стенки, нарушения коагуляции 757
хромосомные, неопластическая пролиферация лейкоцитов 675, 676
Антибиотикоассоциированная диарея 911, 912
Антибиотикоассоциированный колит 911, 912
Антиген
вируса гепатита В
«е» 960, 961
коровый 960
поверхностный 960, 961
иммунный клеток, обнаруженный моноклональными антителами 678, 680
Антигенное переключение при вирусе гриппа 812
Антигенные лекарственные средства, вызывающие иммуногемолитическую анемию 742
Антигенный дрейф при вирусе гриппа 812
Антиглобулиновый тест Кумбса
непрямой 742
прямой 741
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045, 1046
к миелопероксидазе 581
к протеиназе 3 581
Антипротеазы и протеазы, дисбаланс, гипотеза 778
Антитела
антинейтрофильные цитоплазматические
к миелопероксидазе 581
к протеиназе 3 581

антитромбоцитарные 759, 760
быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045, 1046
к эндотелиальным клеткам, васкулиты 582
моноклональные, маркеры иммунных клеток 678, 680
тепловые, иммуногемолитическая анемия 741, 742
Антитело-опосредованное гломерулярное повреждение 1036–1039
Антифосфолипидный синдром, гемолитико-уремический синдром 1080
Антракоз 793
Антральный отдел желудка, расширение сосудов 884
Анус, атрезия 866
Аорта
аневризма
брюшной аорты 576, 577
грудной аорты 577
патогенез 575, 576
атрезия врожденная 619
коарктация 618
расслоение 577–579
структура и функции 554
Аортальная регургитация 637
Аортальный клапан
врожденно двухстворчатый, кальцинированный стеноз 638, 639
склероз 638
Аортальный стеноз 637
врожденный 619
кальцинированный 638, 639
клапана 619
надклапанный 619
подклапанный 619
ревматический 642
Аплазия эритроцитарная истинная 775
Апластическая анемия 753–755
проявления в полости рта 843
Апластические кризы
наследственный сфероцитоз 730, 731
серповидно-клеточная анемия 735
Апоптоз, вирусный гепатит 967
Аппендикс, опухоли 940
Аппендицит острый 939, 940
гангренозный 940
флегмонозный 940
«Арбузный» желудок при эндоскопии 884
Аристолохиевая нефропатия 1074
Аритмия 605
инфаркт миокарда 631
Аритмогенная правожелудочковая дисплазия 653
Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия 653
Артериальная связка, коарктация аорты 618
Артериальное давление, регуляция 559–561
Артериальный открытый проток 614–616
коарктация аорты 618
Артериит
гигантоклеточный 582, 583
Такаясу 580, 582–584
Артериовенозная фистула 556
Артериовенозное шунтирование 614–616
дефект перегородки
атриовентрикулярной 614, 616
межжелудочковой 614, 615
межпредсердной 614, 615
открытое овальное окно 615
открытый артериальный проток 614–616
Артериогенез 556
Артериолит
гиперпластический
при злокачественной гипертензии 1078
некротизирующий 563
Артериолосклероз 563
гиалиновый 562, 563
доброкачественный нефросклероз 1076, 1077
гиперпластический 563
Артериола
при злокачественной гипертензии 1077, 1078
структура и функции 554, 555
фибриноидный некроз
Артериопатия при трансплантации органов и тканей, сердце 664
Артериопеченочная дисплазия 989
Артериосклероз 563
коронарных сосудов трансплантата 664
Артерия
интрамуральная 603
коронарная правая при инфаркте миокарда 624–626
левая огибающая 603
инфаркт миокарда 623–625
левая передняя нисходящая 603
инфаркт миокарда 623–625
легочная
атрезия врожденная 618
стеноз врожденный 618
тромбоэмболия 802
септическая 814
магистральная, транспозиция 616, 617
мышечная 554, 555
почечная
гипоплазия 1083
стеноз 1078, 1079
фиброзно-мышечная дисплазия 1078, 1079
расслоение 574, 575
аорты 577–579
структура и функции 554, 555
эктатическая 555
эластическая 554, 555
эпикардиальная 603
Артрит
ревматическая лихорадка 643
ревматоидный
ассоциированный с болезнью сердца 661
патология легких 791
Асбест
асбестоз 795
заболевания легких 792
злокачественная мезотелиома 832, 833, 941
рак легкого 795
Асбестовые бляшки на плевре 796, 832
Асбестовые тельца 795, 796, 832
Асбестоз 795, 796
Аскаридоз 914, 915
Аспергиллез аллергический бронхолегочный 787
Аспирационная пневмония 808, 814
Аспирин *см.* Ацетилсалициловая кислота
Аспирин-чувствительная астма 782
Аспления *см.* Селезенка, врожденные аномалии, отсутствие
Астма 776, 782–786
анатомическая локализация 776
атопическая 782–784
генетика 785
клинические признаки 776, 786
лекарственная 782
аллерген-индуцированная 782–784
аспирин-чувствительная 782
морфология 785, 786
неатопическая 782
определение 782
органическая пыль 792
патогенез 783–785
патологические изменения 776
профессиональная 782, 783
этиология 776
Астматический статус 782, 785, 786
Асцит
портальная гипертензия 951, 952
правожелудочковая недостаточность 609
хилезный 590
Ателектаз 771, 772
компрессионный 772
констриктивный 771
резорбционный 771
Атерома *см.* Бляшка, атеросклеротическая
Атеросклероз 563–574
ишемическая болезнь сердца 619–621
морфология 569–572
аневризма 572
атеросклеротическая бляшка 569–572
атероэмболия 572

жировые полоски 569, 570
патогенез 567–569
воспаление 568, 569
гемодинамические нарушения 568
гипотеза «ответ на повреждение» 567
инфекция 569
клинико-патологические особенности 569, 570
липиды 568
повреждение эндотелия 567–569
пролиферация гладкомышечных клеток 569
последствия 572–574
эпидемиология 563–567
Атеросклеротическая бляшка 569–572
Атеросклеротический стеноз 572, 573
Атероэмболическая болезнь почек 1081
Атероэмболия 572
Атипичная пневмония внебольничная 811
Атопическая астма 782–784
Атрезия
ануса 866
гастроинтестинальная 866
желчных протоков 1008
Атриовентрикулярная перегородка, дефект 614, 616
Атриовентрикулярный узел 603
Атрофический глоссит 884
Атрофия
миокарда бурая 604
сердца 614
слизистой оболочки, хронический гастрит 886
Аутоиммунная энтеропатия 901, 904
Аутоиммунный гастрит 882–884
Аутоиммунный гепатит 970–972
Аутоиммунный панкреатит 1020
Ауторегуляция кровяного давления 560
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек 1084–1087
Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек 1084, 1087
Аутоспленэктомия при серповидно-клеточной анемии 734, 735
Ауэра тельца при острой миелоидной лейкемии 704, 706
Афлатоксин, гепатоцеллюлярная карцинома 998
Афтозные язвы 840, 841
болезнь Крона 920
Ахалазия 870
Ацетилсалициловая кислота 762, 773, 782, 796, 973, 1072
Ацинарная клетка 1014, 1015
повреждение 1018
Ацинарно-клеточная опухоль 861, 862, 1027
Ацинус 770
печеночный 946
Ашоффа узелки 641–643

Б

Бадда–Киари синдром 992
Базальная мембрана клубочка 1032–1034
утолщение 1035
Базофилия 673
Базофилы
дифференцировка 669
референсные значения у взрослых 670
Базофильная дегенерация в сердце 604
Бактериальная пневмония 808–811
Бактериальные инфекции печени 970
Бактериальный ангиоматоз 591, 593, 594
Бактериальный гастроэнтерит 901
Баллонная ангиопластика, патология 597, 598
Баллонная дистрофия гепатоцитов при вирусном гепатите 966, 967
Баннаян–Рувалкаба–Рилей синдром 928–930
Бария сульфат, заболевания легких 792
Барретта пищевод 873, 874
Барьер гломерулярный фильтрационный 1033
Безглютеновая диета 903
Белая тетрада Фалло 616
Белок
В сурфактанта, дефицит при легочном альвеолярном протеинозе 801
С-реактивный, атеросклероз 566
Бенс-Джонса, плазмоклеточные неоплазии 689, 691, 693
положительно заряженный при стрептококковом постинфекционном гломерулонефрите 1042
сердцевинный 960
триглицеридов микросомальный транспортный 904
Бензол, заболевания легких 792
Бенс-Джонса белок, плазмоклеточные неоплазии 689, 691, 693
Бенс-Джонса протеинурия
миеломная нефропатия 1075
множественная миелома 691
Беременность
ассоциированные заболевания печени 994
кардиомиопатия беременных 653
опухоль беременности 592
проявления в полости рта 843
Берже болезнь 1043, 1056, 1057
Бериллий, заболевания легких 792
Беркитта лимфома 681, 688, 689
вирус Эпштейна–Барр 688
генетика 688
Бернара–Сулье синдром 762
Билиарный абсцесс 970
Билиарный цирроз печени
вторичный 985, 986
первичный 985–987
Биливердин 952, 953
Билирубин
дельта-фракция 954
метаболизм и элиминация 952, 953
неконъюгированный и конъюгированный 954
определение 952
уровень в сыворотке крови 954
Бильрота тяжи 716
Бирбека гранулы при гистиоцитозе клеток Лангерганса 715
Бластомикоз 816
Бляшка
асбестовая на плевре 796, 832
атеросклеротическая 569–572
гистология 571, 572
изъязвление 572
ишемическая болезнь сердца 620, 621
кальцификация 571, 572
кровоизлияния 572
легочная гипертензия 805
локализация 569, 571
макроскопическая картина 569, 571
нестабильная и стабильная 573, 574
разрыв 572
строение 563, 564
тромбоз 569–572, 574
фиброзная 572
эрозия 572
Мак-Каллума 641
Бокаловидные клетки в пищеводе Барретта 873, 874
Болевые кризы при серповидно-клеточной анемии 735
Болезнь *см. также* Заболевание
Берже 1043, 1056, 1057
бронхоэктатическая 776, 786–788
Бюргера 587, 588
Виллебранда 763, 764
Вильсона 981
гастроэзофагеальная рефлюксная пищевод Барретта 873
рефлюкс-эзофагит 872, 873
Гиршпрунга 868, 869
гломерулярная 1031–1061
амилоидоз 1061
гистологические нарушения 1033
гломерулонефрит
ассоциированный с инфекционным эндокардитом 1060
быстропрогрессирующий 1030, 1032, 1033, 1043, 1045–1047, 1058, 1060
волчаночный 1059
мембранопролиферативный 1039, 1043, 1053–1056
острый пролиферативный 1042–1045
постинфекционный 1043, 1045

стрептококковый 1042–1044
фибриллярный 1061
хронический 1043, 1058, 1059
гломерулопатия
иммунотактоидная 1061
мембранозная нефропатия 1043, 1048–1050
гранулематоз Вегенера 1061
дискразия плазмоклеточная 1061
изолированные нарушения мочевыводящей системы 1033, 1056–1058
клинические проявления 1032–1035
механизмы прогрессирования 1041, 1042
микроскопический полиангиит 1061
минимальных изменений 1043, 1050, 1051
множественная миелома 1061
наследственная 1032
нефропатия
IgA 1043, 1056–1058
ВИЧ-ассоциированная 1053
отложения легких цепей 1061
патогенез 1035–1041
первичная 1032
плотного осадка 1043, 1054–1056
пурпура Шенлейна–Геноха 1059, 1060
сахарный диабет 1060, 1061
синдром
Альпорта 1057, 1058
Гудпасчера 1043, 1061
нефритический 1033, 1042–1045
нефротический 1033, 1047–1056
системные заболевания 1032, 1059–1061
тонких базальных мембран 1058
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1041–1043, 1051–1053
эссенциальная смешанная криоглобулинемия 1061
желчнокаменная 1002–1005
клинические признаки 1005
морфология 1004, 1005
патогенез 1003, 1004
распространенность и факторы риска 1003
Кавасаки 585
Кароли 988, 989
кистозная, ассоциированная с диализом 1088
кишечника
воспалительная 917–923
болезнь Крона 917, 918, 920–922
дисплазия при колите 924
мальабсорбция и диарея 901
неспецифический язвенный колит 917, 918, 922, 923
определение 917
патогенез 918–920
эпидемиология 918
ишемическая 898–900
Кристмаса 765
Крона 920
история вопроса 920
клинические признаки 921
морфология 920, 921
неспецифический язвенный колит 917, 918
патогенез 918–920
сегментарные поражения 917, 920
эпидемиология 918
легионеров 809
легких *см.* Легкое, болезни
Леттерера–Сива 715
Менетрие 887
Милроя 590
минимальных изменений 1043, 1050
новорожденных гемолитическая 954
Ормонда 941
отложения легких цепей 1075
отсутствия пульса 583, 584
печени *см.* Печень, болезни
плотного осадка 1043, 1054–1056
почек *см.* Почка, болезни
рефлюксная гастроэзофагеальная
пищевод Барретта 873
рефлюкс-эзофагит 872, 873
сердца *см.* Сердце, болезни
сосудистая
аневризмы и расслоение 574–579
артериосклероз 563
атеросклероз 563–574
морфология 569–572
патогенез 567–570
последствия 572–574
строение бляшки 563, 564
эпидемиология 563–567
вен и лимфатических сосудов 589, 590
врожденные аномалии 556
гипертензия 559–563
легких 802–807
легочная гипертензия 803
легочный геморрагический синдром 806, 807
тромбоэмболия, кровоизлияние и инфаркт 802
почек 1076–1082
атеросклеротическая ишемическая болезнь 1081
атероэмболическая болезнь 1081
диффузный кортикальный некроз 1082
нефросклероз
доброкачественный 1076, 1077
злокачественный 1077, 1078
инфаркт 1082
серповидно-клеточная нефропатия 1082
стеноз почечной артерии 1078, 1079
тромботическая микроангиопатия 1079–1081
феномен Рейно 588, 589
эктазии 593
тонких базальных мембран 1058
«трансплантат против хозяина»
кишечник 925
печень 993
пищевод 871
тяжелых цепей 689, 690
Уиппла 901, 906, 912, 913
уха 854
Чагаса, миокардит 657
язвенная 885, 886
Бородавчатые вегетации, ревматическая болезнь сердца 641, 642
Бородавчатый эндокардит 641, 642, 646
Бранхиогенная киста 855
Бронхиальная карциноидная опухоль 828, 829
Бронхиолит 776, 813
облитерирующий 781
после трансплантации легких 818, 819
с организующейся пневмонией 790, 791
респираторный 800, 801
Бронхиолоальвеолярная карцинома 823, 824
Бронхиолоальвеолярные соединения, обструктивная эмфизема 780
Бронхиолы 770
Бронхит хронический 776, 780–782
Бронхолегочный аспергиллез аллергический 787
Бронхопневмония 808–810
Бронхоэктатическая болезнь 776, 786–788
Брюшина, псевдомиксома 942
Брюшная аорта, аневризма 576, 577
Брюшная полость 940–942
воспаление 940
инфекция 941
кисты 941
опухоли 941, 942
правожелудочковая недостаточность 609
склерозирующий ретроперитонит 941
Брюшной тиф 906, 910
Брюшнотифозные розеолы 910
Буллезная эмфизема 780, 781
Буллезный пемфигоид, проявления в полости рта 843
Бурая атрофия миокарда 604
Бурая индурация
легких 772
при лимфедеме 590
Бурхаве синдром 870
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1030, 1032, 1033, 1043, 1045–1047, 1058, 1060
малоиммунный 1045
Бюргера болезнь 587, 588

В
Вазодилатация 555
Вазоконстрикция 555
  атеросклероз 574
  внутрипочечная 1062, 1063
  регуляция кровяного давления 560, 561
Вазоокклюзионные кризы
  при серповидно-клеточной анемии 735
Вазоренальная гипертензия 560, 562
Вальвулит ревматоидный 661
  митральный острый 642
Вальденстрема макроглобулинемия 689, 693
Вариантная стенокардия 621
Варикозное расширение вен пищевода 589, 874, 875
Вариолиформный гастрит 884
Васкулит 579–588
  антинейтрофильные цитоплазматические антитела 581, 582
  антитела к эндотелиальным клеткам 582
  артериит
    гигантоклеточный 582, 583
    Такаясу 582–584
  ассоциированный с другими заболеваниями 588
  болезнь Бюргера 587, 588
  болезнь Кавасаки 585
  волчаночный 588
  гиперчувствительности 585, 586
  гранулематоз Вегенера 586, 587
  иммуноопосредованный 579
  инфекционный 587
  классификация и характеристики 579, 580
  лейкоцитокластический 585, 586
  микроскопический полиангиит 585, 586
  неинфекционный 581–588
  облитерирующий тромбангиит 587, 588
  опосредованный иммунными комплексами 581
  определение 579
  ревматоидный 588
  синдром Черджа–Стросс 586
  системная красная волчанка 581
  сосудов 580
  узелковый полиартериит 584, 585
Васкулогенез 555, 556
Вегенера гранулематоз 586, 587, 807
  гломерулярное повреждение 1061
Вегетативная нервная система
  в проводящей системе сердца 603
Вегетации
  бородавчатые 641, 642, 646
  инфекционные 643–645
  неинфекционные 645–647
Везикоуретральный рефлюкс 1065–1070, 1089
Вейбеля–Паладе тельца 556
Вена печеночная терминальная 946
Веноартериальное шунтирование 613, 616–618
  атрезия трикуспидального клапана 617
  персистирующий общий артериальный ствол 617
  тетрада Фалло 616, 617
  тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
  транспозиция магистральных артерий 616, 617
Венозный застой в печени 991
Венозный синус, дефект 614
Веноокклюзионная болезнь печени 992
Венулы, структура и функции 554, 555
Вены
  варикозное расширение 589
  синдромы верхней и нижней полых вен 590, 663, 826, 827
  структура и функции 554
  тромбофлебит и флеботромбоз 589
Вибрион холерный, токсин 905–907
Виллебранда болезнь 763, 764
Виллебранда фактор 556, 557, 591, 705, 757, 763
Вильсона болезнь 981
Вильямса–Бойрена синдром 619
Вирсунгов проток 1014
Вирус
  Т-клеточной лейкемии человека типа 1 677, 697
  гепатита А 957, 958
  гепатита В 958–962
    антиген
      «е» 960, 961
      коровый 960
      поверхностный 960, 961
    вакцина 961, 962
    вирус гепатита D 964
    ВИЧ-инфекция 966
    гепатоцеллюлярная карцинома 997, 998
    иммуноглобулин 964
    исходы 959
    клинические признаки 959, 960
    носительство 966
    пути передачи 960
    структура генома 960
    сывороточные маркеры 960, 961
    хронический 965, 967–969
    эпидемиология 959
  гепатита С 962–964, 968
    ВИЧ-инфекция 966
    квазитипы 962, 963
    клиническое течение 963
    носительство 966
    пути передачи 962
    серологические маркеры 963
    структура генома 962
    факторы риска 962
    хронический 963, 966, 967
    эпидемиология 962
  гепатита D 958, 964
  гепатита E 958, 964, 965
  гепатита G 965
  гепатотропный 957
  гриппа 812
  иммунодефицита человека
    волосатая лейкоплакия 842
    гепатит 966
    пневмония 817
    проявления в полости рта 843
    тромбоцитопения 760, 761
  лимфотропный, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
  Норуолк, гастроэнтерит 913, 914
  папилломы человека
    гортани 852
    плоскоклеточная карцинома головы и шеи 845
  простого герпеса
    вирусный эзофагит 871
    проявления в полости рта 841
  Эпштейна–Барр
    лимфома
      Т/NK-клеточная экстранодальная 698
      Беркитта 688
      Ходжкина 700
    онкогенные мутации 676
Вирусный гастроэнтерит 901, 913, 914
Вирусный гепатит 957–970
  вирус гепатита А 957–959
  вирус гепатита В 958, 959
  вирус гепатита С 958, 962
  вирус гепатита D 958, 964
  вирус гепатита E 958, 964
  вирус гепатита G 965
  ВИЧ-инфекция 966
  клинико-патологические синдромы 965
  клиническое течение 969
  лимфоидные скопления 967, 968
  молниеносный 947, 969
  морфология 966–969
  носительство 966
  определение 957
  острый 965–967
  хронический 965–968
Вирусный эзофагит 871, 872
Вирхова узел 892
Висцеральные эпителиальные клетки 1033, 1034
Витамин B_{12}
  дефицит, метилмалоновая кислота 746
  метаболизм 745
  функции 745, 746
Витамин B_{12}-дефицитная анемия *см.* Пернициозная анемия
Витамины, дефицит, потребление алкоголя 976
ВИЧ-ассоциированная нефропатия 1053
Внебольничная атипичная пневмония 811

Внезапная сердечная смерть 620, 633, 634
Внепеченочные желчные протоки, патология 1007
  атрезия желчных протоков 1008
  киста желчного протока 1009
  холедохолитиаз и восходящий холангит 1007
Внепеченочные опухоли 1000
Внутреннее грыжеобразование 898
Внутренний фактор, метаболизм витамина B_{12} 745
Внутренняя эластическая мембрана кровеносных сосудов 554
Внутрибольничная пневмония 808, 814
Внутрипеченочные желчные протоки, заболевания 984–989
  аномалии 988, 989
  билиарный цирроз печени
    вторичный 985, 986
    первичный 985–987
  первичный склерозирующий холангит 985, 987, 988
  поликистозная болезнь печени 988, 989
Внутрипеченочный холестаз беременных 995
  прогрессирующий семейный 956
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы 1023, 1024
Внутрислизистая карцинома толстой кишки 932
Внутрисосудистый гемолиз 728
  пароксизмальная ночная гемоглобинурия 741
Внутриэпителиальный лимфоцитоз при целиакии 903
Водитель сердечного ритма 603, 635, 656
Водянка
  желчного пузыря 1007
  плода, α-талассемия 739, 740
Воздух
  загрязнение
    заболевания легких 792
    рак легкого 820
  кондиционирование, заболевания легких 799
Возрастные изменения сердца 604
Волокна Пуркинье 603
Волосатая лейкоплакия 842
Волосатоклеточный лейкоз 681, 695
Волчанка красная системная, эндокардит 642, 645
Волчаночный васкулит 588
Волчаночный гломерулонефрит 1059
Волчаночный пневмонит 791
Ворота печени 946
Воротная вена
  обструкция 990
  система при правожелудочковой недостаточности 609
  тромбоз 990
    застойная спленомегалия, спонтанная 717
  шунтирование крови
    печеночная недостаточность 948
    портальная гипертензия 951
Ворсинчатые аденомы толстой кишки 931, 932
Воспаление
  анемия при хроническом заболевании 752
  атеросклероз 566
  брюшины 940
Воспалительная болезнь кишечника 917–923
  болезнь Крона 917, 918, 920–922
  дисплазия при колите 924
  мальабсорбция и диарея 901
  неспецифический язвенный колит 917, 918, 922, 923
  определение 917
  патогенез 918–920
  эпидемиология 918
Воспалительные миофибробластические опухоли легких 829
Воспалительные полипы
  желудка 887, 888
  желчного пузыря 1009
  пищевода 877
  толстой кишки 926, 927
Воспалительные псевдоопухоли пищевода 887
Воспалительные реактивные опухолеподобные образования полости рта 839
  афтозные язвы 840
  глоссит 841
  фибропролиферативные поражения 839, 840
Восходящий холангит 1007, 1008
Время
  протромбиновое 757
  частичное тромбопластиновое 757
Врожденная долевая эмфизема 780
Врожденные аномалии
  желудочно-кишечного тракта
    аганглиоз толстой кишки 868, 869
    атрезия, фистула и дупликатура 866
    болезнь Гиршпрунга 868, 869
    диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис 867
    дивертикул Меккеля 867
    мегаколон 868, 869
    пилоростеноз 868
    эктопия 867
  желчного пузыря 1002
  желчных путей 1002
  кровеносных сосудов 556
  легких 771
    альвеолярный протеиноз 801, 802
  печени, фиброз 988, 1087
  поджелудочной железы 1015
  почек 1082
    агенезия 1083
    гипоплазия 1083
    мультикистозная дисплазия 1083–1085
    подковообразная 1083
    эктопия 1083
Врожденный порок сердца 610–619
  клинические признаки 613
  обструктивный 618
    коарктация аорты 618
    стеноз и атрезия
      аорты 619
      легочной артерии 618
  развитие сердца 611
  синего типа 613
  частота 610
  шунтирование
    артериовенозное 614–616
      дефект перегородки
        атриовентрикулярной 614, 616
        межжелудочковой 614, 615
        межпредсердной 614, 615
      открытое овальное окно 615
      открытый артериальный проток 614–616
    веноартериальное 613, 616–618
      атрезия трикуспидального клапана 617
      персистирующий общий артериальный ствол 617
      тетрада Фалло 616, 617
      тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
      транспозиция магистральных артерий 616, 617
  этиология и патогенез 612
Вставочные диски, миокард 602
Выпот
  перикардиальный 659
  плевральный 830
    воспалительный 830
    невоспалительный 831
    правожелудочковая недостаточность 609

Г

Гамартома
  ген *PTEN* 929
  желчного протока 988
  легкого 829
Гамартоматозный полип толстой кишки 927–930
Гаммапатия моноклональная неустановленной значимости 690, 692
Гангрена легкого 814
Гангренозный холецистит 1006
Гаптоглобин 728
Гарднера синдром 928, 934
Гассаля тельца 720
Гастринома 888
Гастрит
  аутоиммунный 882–884

вариолиформный 884
гранулематозный 884
кистозный 887
лимфоцитарный 884
целиакия 903
мультифокальный атрофический 881
острый 878–880
эррозивно-геморрагический 879
редкие формы 884, 885
хеликобактер-ассоциированный 880–882
хронический 880–887
осложнения 885–887
эозинофильный 884
Гастроинтестинальная атрезия 866
Гастроинтестинальная стромальная опухоль 895, 896
Гастроинтестинальная эктопия 867
Гастропатия
гипертрофическая 887, 888
реактивная 884
Гастрошизис 867
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
пищевод Барретта 873
рефлюкс-эзофагит 872, 873
Гастроэнтерит
бактериальный 901
вирусный 901, 913
паразитарный 901, 914–917
Гельминтоз печени 970
Гемангиома 591, 592
«земляничный» невус 591, 592
кавернозная 592
печени 996
капиллярная 591, 592
пиогенная гранулема 592
ювенильная 591, 592
Гемангиоперицитома 597
Гемангиосаркома 597
Гемангиоэндотелиома 596
Гематокрит 726
референсные значения у взрослых 727
Гематологические заболевания, проявления в полости рта 843
Гематома
печени при эклампсии 994
пульсирующая 575
Гематомезис при поражении пищевода 870, 871
Гематурия
бессимптомная 1031
доброкачественная семейная 1057
Гемоглобин
A 732, 733
C 733
H, гемоглобинопатия 739, 740
S 732
SC, гемоглобинопатия 733
референсные значения у взрослых 727
серповидно-клеточная анемия 732
среднее содержание в клетке 727
средняя концентрация в клетке 727
фетальный 732
Гемоглобинопатия
H 739, 740
SC 733
Гемоглобинурия пароксизмальная
индуцированная холодовыми агглютининами 742
ночная 740, 741
Гемодинамические нарушения, атеросклероз 568
Гемодинамический отек легких 772
Гемолиз
внесосудистый 728
β-талассемия большая 737–739
внутрисосудистый 728
пароксизмальная ночная гемоглобинурия 740, 741
Гемолизины холодовые, иммуногемолитическая анемия 742, 743
Гемолитико-уремический синдром 761, 762, 1080, 1081
Гемолитическая анемия 728–743
дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы 731, 732
иммуногемолитическая 741–743
классификация 726, 728
клинические признаки 728
микроангиопатическая 743
морфология 728, 729
наследственный сфероцитоз 729–731
общие признаки 728
пароксизмальная ночная гемоглобинурия 740, 741
патогенез 729, 730
серповидно-клеточная 732–736
синдром талассемии 736–740
травма эритроцитов 743
Гемолитическая болезнь новорожденных 954
Гемолитические заболевания 757–768
аномалии сосудистой стенки 757, 758
дефицит факторов коагуляции 762–765
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766–768
показатели для оценки 757
тромбоциты
нарушения функции 762
снижение количества 758–762
Гемоперикард 659
Гемопоэз в селезенке 717
Гемопоэтическая ткань
морфология 668–670
развитие и сохранение 668–670
Гемопоэтические нарушения 668
Геморрагическая телеангиэктазия наследственная 593, 758
Геморрагический легочный синдром 806, 807
Геморрой 589, 938
Гемосидерин 750
наследственный гемохроматоз 979
Гемосидероз 978, 979, 981
гемолитическая анемия 728
заболевание миокарда 658
идиопатический легких 807
Гемостаз
ишемическая болезнь сердца 566
показатели 757
Гемоторакс 831
Гемофилия 765
Гемохроматоз 751
вторичный 978, 980
заболевание миокарда 658
клинические признаки 980
морфология 979, 980
наследственный 978–981
новорожденных 981
патогенез 979
патология печени, вызванная 978, 979
первичный 978, 979
Гемоювелин 978
Ген
ABCB4 957
ABCB11 957
ALK 696, 697
APC, рак толстой кишки 935, 936
наследственный неполипозный 934
ATG16L1, болезнь Крона 919
ATP7B 981
β-катенина, рак толстой кишки 935, 936
β_2-адренергического рецептора при астме 785
BCL2
лимфома
диффузная В-крупноклеточная 687
фолликулярная 685, 686
острая лимфобластная лейкемия/лимфома 680
BCL6 676, 687
BCL10 676
BCR-ABL гибридный, лейкемия
острая 676
хроническая миелоидная 709–711
BMPR2, легочная гипертензия 804
BRAF, рак толстой кишки 936
C282Y, мутация 979
*CBF-1*α, острая миелоидная лейкемия 704
*CBF-1*β, острая миелоидная лейкемия 704
CD14, астма 785
CDH1, рак желудка 890
CDKN2A, рак поджелудочной железы 1025
CFTR, мутации, панкреатит 1019
ECM1, некротизирующий язвенный колит 920
EGFR, рак легкого 823
FBN-1 641

FLT3, острая миелоидная лейкемия 706
FOXP3 904
GATA-4, врожденный порок сердца 612
HAMP 979
HFE 979
IL13, астма 785
IRGM, болезнь Крона 919
JAGGED1, врожденный порок сердца 612
KRAS, рак
легкого 823
поджелудочной железы 1024, 1025
толстой кишки 935
LKB1/STK11, синдром Пейтца–Егерса 928, 929
MALT1 676
MCKD1 1088
MET, почечно-клеточная карцинома 1094
MLH1, рак толстой кишки 934, 936
MLL 683
MSH2, рак толстой кишки 934, 936
NOD2, болезнь Крона 918, 919
NOTCH1, врожденный порок сердца 612
NOTCH2, врожденный порок сердца 612
NPH1 1088
NPH2 1088
NPH3 1088
NPHS1 1053
p16/CDKN2A, рак поджелудочной железы 1025
p53, рак
легкого 825
поджелудочной железы 1024, 1025
толстой кишки 935
PIGA 740, 741
PKD1 1085, 1086
PKD2 1085, 1086
PKHD1 1087
PRSS1, панкреатит 1016
PTEN, синдром
Банниан–Рувалкаба–Рилей 929
Коудена 929
RB1, рак легкого 825
RET, болезнь Гиршпрунга 868
SLC22A4, болезнь Крона 919
SMAD2, рак толстой кишки 935
SMAD4, рак
поджелудочной железы 1025
толстой кишки 935
TBX1, врожденный порок сердца 612, 613
TBX5, врожденный порок сердца 611, 612
TBX20, врожденный порок сердца 612
UGT1 953
UGT1A1 953
Гиппеля–Линдау, почечно-клеточная карцинома 1093
костного морфогенетического белка 2-го типа, легочная гипертензия 804
рецептора интерлейкина-4, астма 785
Генетические нарушения
хромосомные, неопластическая пролиферация лейкоцитов 675–677
Генетические факторы
наследственные, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Генитальный герпес 841
Гепаднавирус 960
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 760
Гепатит
алкогольный 973–976
аутоиммунный 970–972
болезнь Вильсона 981
вирусный 957–970
A 957–959
B 958–962
антиген
«е» 960, 961
коровый 960
поверхностный 960, 961
вакцина 961, 962
вирус гепатита D 964
ВИЧ-инфекция 966
гепатоцеллюлярная карцинома 997, 998
иммуноглобулин 964
исходы 959
клинические признаки 959, 960
носительство 966
пути передачи 960
структура генома 960
сывороточные маркеры 960, 961
хронический 965, 967–969
эпидемиология 959
C 958, 962–964
ВИЧ-инфекция 966
квазитипы 962, 963
клиническое течение 963
носительство 966
пути передачи 962
серологические маркеры 963
структура генома 962
факторы риска 962
хронический 963, 966, 967
эпидемиология 962
D 958, 964
E 958, 964
G 965
ВИЧ-инфекция 966
клинико-патологические синдромы 965
клиническое течение 969
лимфоидные скопления 967, 968
молниеносный 947, 969
морфология 966–969
носительство 966
определение 957
острый 965–968
хронический 965, 967–969
молниеносный 947, 969
морфология 966–969
новорожденных 983
дефицит α_1-антитрипсина 983
пограничный 968
холестатический, лекарственно- и токсин-индуцированный 973
Гепатобластома 997
Гепатоз жировой
алкогольный 973–976
болезнь Вильсона 981
вирусный гепатит 966
лекарственно- и токсин-индуцированный 973
неалкогольный 977
Гепатокавапатия облитерирующая 992
Гепатомегалия застойная
при правожелудочковой недостаточности 609
Гепатопульмональный синдром 948
Гепаторенальный синдром 948, 949
Гепатотоксины 972, 973
Гепатотропные вирусы 957
Гепатоцеллюлярная аденома 996, 997
Гепатоцеллюлярная болезнь печени
при анемии 756
Гепатоцеллюлярная карцинома 997–1000
афлатоксин 998
клинические признаки 999, 1000
морфология 998, 999
патогенез 998
эпидемиология 998
Гепатоцит
некроз, лекарственно- и токсин-индуцированный 973
структура 946
функции, лабораторная диагностика 947
целостность, лабораторная диагностика 947
Гепатоцитарная канальцевая помпа солей желчных кислот 957
Гепатоциты, мелкокапельная дегенерация при холестазе 956
Гепсидин
β-талассемия большая 737
метаболизм железа 750, 751, 979
Герпес 841
генитальный 841
герпес-вирус
2-го типа 841
человека 8-го типа 595, 596
Герпес-вирусная саркома Капоши 594–596, 677
Герпетиформный дерматит, целиакия 903
Герпетический гингивостоматит 841
Герпетический стоматит рецидивирующий 841
Гиалиновые мембраны при остром респираторном дистресс-синдроме 773

Гиалиновый артериолосклероз 562, 563
доброкачественный нефросклероз 1076, 1077
Гиалиноз 1035
Гибернация миокарда 629
Гигантоклеточный артериит 582, 583
Гигантоклеточный миокардит 657
Гигиеническая гипотеза
астма 785
воспалительная болезнь кишечника 918
Гигрома кистозная 593
Гидронефроз 1089, 1090
Гидроторакс 831
Гийена–Барре синдром, кампилобактерный энтероколит 907
Гингивит 838, 839
Гингивостоматит герпетический острый 841
Гинекомастия, печеночная недостаточность 948
Гипераммониемия, печеночная недостаточность 948
Гипербилирубинемия
гемолитическая анемия 728
наследственная 954–956
неконъюгированный и конъюгированный билирубин 954
Гипергомоцистеинемия и заболевание коронарных артерий 566
Гиперкальциемия
без гипокальциурии 1091
нефрокальциноз 1074
Гиперкальциурия без гиперкальциемии 1091
Гиперклеточность 1033, 1035
Гиперлипидемия
атеросклероз 564, 568, 570
нефротический синдром 1047
Гипернефрома 1092
Гипероксалурия 1090, 1091
Гиперплазия
легкого аденоматозная 824, 825
паракортикальная 674
печени очаговая узловая 995, 996
ретикулярная 675
фолликулярная 674, 675
Гиперпластические полипы
желудка 887–889
толстой кишки 930
Гиперпластический артериолит при злокачественной гипертензии 1078
Гиперпластический артериолосклероз 563
Гиперспленизм 717
Гипертензия 559–563
атеросклероз 565
вазоренальная 560, 562
вторичная 559, 560, 562
злокачественная 559, 1077, 1078
легочная 803–806
морфология 562, 563
неврологические причины 560
определение 559
первичная 599, 562
портальная 950–952
идиопатическая 990
правожелудочковая недостаточность 609
расслоение аорты 577–579
регуляция кровяного давления 560
сосудистая патология 562, 563
типы и причины 559, 560
эпидемиология 559
Гипертиреоз, заболевание миокарда 659
Гипертоническая болезнь сердца
легочная 635, 636
системная 635
Гипертрофическая гастропатия 887, 888
Гипертрофическая кардиомиопатия 653–655
виды и причины 649
клинические признаки 655
морфология 654
патогенез 651, 652, 654, 655
схематическое представление 649
Гипертрофическая легочная остеоартропатия 827
Гипертрофия
левого желудочка 606
медии при легочной гипертензии 805
миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия 653, 654
сердца 602, 605–608
левого желудочка 606
перегрузка давлением 606
перегрузка объемом 607
прогрессирование сердечной недостаточности 606–608
физиологическая 608
Гиперурикемия 1091
Гиперурикозурический кальциевый нефролитиаз 1091
Гиперхолестеринемия, атеросклероз 564, 568, 570
Гиперчувствительности васкулит 585, 586
Гиперчувствительности миокардит 656, 657
Гиперчувствительности пневмонит 799
органическая пыль 792
Гипоальбуминемия
нефротический синдром 1047
печеночная недостаточность 948
Гипогонадизм из-за печеночной недостаточности 948
Гипоксическая энцефалопатия, левожелудочковая недостаточность 608
Гипоксия-индуцибельный фактор 1, почечно-клеточная карцинома 1093
Гипоплазия сердца 614
Гипотеза
гигиеническая
астма 785
воспалительная болезнь кишечника 918
«ответ на повреждение», атеросклероз 567
Гипотензия 559
Гипотиреоз, заболевание миокарда 659
Гипохромная микроцитарная анемия 727
дефицит железа 751, 752
Гипоцитратурия 1091
Гиппеля–Линдау синдром
врожденные кисты 1021
кавернозная гемангиома 592
почечно-клеточная карцинома 1093
Гиршпрунга болезнь 868, 869
Гистамин, астма 783
Гистиоцитоз 675
клетки Лангерганса 675, 715, 716
синусный 675
Гистоплазмоз 815, 816
молниеносная диссеминация 815, 816
Главный комплекс гистосовместимости 557, 986, 987, 1048
Главный панкреатический проток 1014
Гладкомышечные клетки, сосудистый ответ на повреждение 558
пролиферация при атеросклерозе 569, 570
Глаза, саркоидоз 798
Гланцманна тромбастения 762
Глиадин 902
Гликозилфосфатидилизонитол 741
Гломангиома 593
Гломерулонефрит
ассоциированный с инфекционным эндокардитом 1060
быстропрогрессирующий 1030, 1032, 1033, 1043, 1045–1047, 1058, 1060
малоиммунный 1045
волчаночный 1059
индуцированный антителами к базальной мембране клубочка 1036–1038, 1045
клеточный иммунитет 1039
мезангиокапиллярный 1039, 1043, 1054, 1055
мембранопролиферативный 1039, 1043, 1053–1056
альтернативный путь активации системы комплемента 1039, 1054
вторичный 1056
клинические признаки 1056
морфология 1054–1056
патогенез 1054
первичный 1054
острый пролиферативный 1042–1045

постинфекционный 1043, 1045
стрептококковый 1042–1044
фибриллярный 1061
хронический 1043, 1058, 1059
циркулирующие иммунные комплексы 1037–1039
Гломерулопатия *см. также* Гломерулярные болезни
иммунотактоидная 1061
коллаптоидная 1052
мембранозная 1043, 1048–1050
Гломерулосклероз фокальный сегментарный 1041–1043, 1051–1053
аблационная нефропатия 1053
аутосомно-рецессивный 1053
идиопатический 1051
классификация 1051
клинические признаки 1053
механизмы прогрессирования 1041, 1042
морфология 1052
патогенез 1051–1053
хронический пиелонефрит 1070
Гломерулярное повреждение
антитело-опосредованное 1036–1039
патогенез 1035–1040
системные заболевания 1059–1061
Гломерулярные болезни 1031–1061
амилоидоз 1061
болезнь
минимальных изменений 1043, 1050, 1051
отложения легких цепей 1061
плотного осадка 1043, 1054–1056
тонких базальных мембран 1058
волчаночный гломерулонефрит 1059
гистологические нарушения 1033
гломерулонефрит
ассоциированный с инфекционным эндокардитом 1060
быстропрогрессирующий 1030, 1032, 1033, 1043, 1045–1047, 1058, 1060
мембранопролиферативный 1039, 1043, 1053–1056
острый пролиферативный 1042–1045
постинфекционный 1043, 1045
стрептококковый 1042–1044
фибриллярный 1061
хронический 1043, 1058, 1059
гломерулопатия
иммунотактоидная 1061
мембранозная нефропатия 1043, 1048–1050
гранулематоз Вегенера 1061
дискразия плазмоклеточная 1061
изолированные нарушения мочевыводящей системы 1033, 1056–1058
клинические проявления 1032–1035
механизмы прогрессирования 1041, 1042
микроскопический полиангиит 1061
множественная миелома 1061
наследственная 1032
нефропатия
IgA 1043, 1056–1058
ВИЧ-ассоциированная 1053
патогенез 1035–1041
первичная 1032
пурпура Шенлейна–Геноха 1059, 1060
сахарный диабет 1060, 1061
синдром
Альпорта 1057, 1058
Гудпасчера 1043, 1061
нефритический 1033, 1042–1045
нефротический 1033, 1047–1056
системные заболевания 1032, 1059–1061
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1041–1043, 1051–1053
эссенциальная смешанная криоглобулинемия 1061
Гломерулярный склероз 1035
Гломерулярный фильтрационный барьер 1033
Гломусная опухоль 593
Глоссит 841
атрофический 884
Глоточно-пищеводный дивертикул 869
Глубокие вены, тромбоз 645
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы дефицит 731, 732
Глютен 902
Глютеновая энтеропатия 901–904
нефропатия IgA 1057
Голова и шея, болезни 837–862
верхние дыхательные пути 848–853
плоскоклеточная карцинома 845–847
полость рта 838–848
афтозные язвы 840
волосатая лейкоплакия 842
воспалительные реактивные опухолеподобные образования 839–841
гингивит 838, 839
глоссит 841
инфекции 841, 842
кариес 838
лейкоплакия и эритроплакия 842–844
одонтогенные кисты и опухоли 847, 848
периодонтит 839
плоскоклеточная карцинома 845–847
системные заболевания 842, 843
фибропролиферативные поражения 839, 840
слюнные железы 856–862
ксеростомия 856
опухоль 858–862
сиаладенит 857
уши 854
шея 855, 856
«Голова Медузы» 583, 951, 952
Головная кишка, киста 771
Головной мозг, болезнь Вильсона 981, 982
Голосовые связки, узелки и полипы 852
Гомеостаз железа 979
Гомоцистеинурия и заболевание коронарных артерий 566
Горнера синдром при раке легкого 827
Гортань
карцинома 852, 853
нарушения 851–853
папиллома 852
Гранулема
беременных 592
гигантоклеточная периферическая полости рта 840
злокачественная носа 850
лекарственно- и токсин-индуцированная печени 973
неказеозная
болезнь Крона 921
саркоидная 797, 798
периапикальная 847
пиогенная 592
полости рта 839, 840
саркоидная неказеозная 797, 798
эозинофильная 715
Гранулематоз
аллергический 586
Вегенера 586, 587, 807
гломерулярное повреждение 1061
Гранулематозная болезнь легких 797–799
пневмонит гиперчувствительности 799
саркоидоз 797, 798
Гранулематозный гастрит 884
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при легочном альвеолярном протеинозе 801
Гранулоциты, референсные значения у взрослых 670
Гранулы
Бирбека при гистиоцитозе клеток Лангерганса 715
клеток Панета при болезни Крона 920
предсердные специфические 602
токсичные при лейкоцитозе 673
Гранулярная лимфоцитарная лейкемия крупноклеточная 681, 697
Грибовидный микоз 681, 697
глубокий полости рта 842
Грипп птичий 812
Грыжа
диафрагмальная 867
кишечная 897

паховая 897
пищеводного отверстия диафрагмы 872
Грыжевой мешок 897
Грыжеобразование
внутреннее 898
наружное 897
Гудпасчера синдром 806, 807
антитела к антигенам базальной мембраны клубочков 1037, 1038, 1045
гломерулярные болезни 1043, 1061

Д

Дабина–Джонсона синдром 954–956
Дакриоциты при первичном миелофиброзе 714
Датчера тельца
лимфоплазмоцитарная лимфома 693
множественная миелома 691
Двухвалентный металлотранспортер 1 750
Двухстворчатый аортальный клапан, кальцинированный аортальный стеноз 638, 639
Дегенерация
базофильная в сердце 604
гепатоцитов мелкокапельная при холестазе 956
митрального клапана миксоматозная 639, 640
Дегенерирующие лейкоциты при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме 684
Дезоксинуклеотидилтрансфераза терминальная при острой лимфобластной лейкемии/лимфоме 682
Деле тельца при лейкоцитозе 673
Дентин 838
Дерматит герпетиформный, целиакия 903
Десквамативная интерстициальная пневмония 800
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль брюшины 941
Десна 838, 839
Дефект
венозного синуса 614
перегородки
атриовентрикулярной 614, 616
межжелудочковой 614, 615
тетрада Фалло 616
транспозиция магистральных артерий 616, 617
межпредсердной 614, 615
Дефенсины, болезнь Крона 920
Дефицит
витамина B_{12}, метилмалоновая кислота 746
витаминов, потребление алкоголя 976
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 731, 732
питания, потребление алкоголя 976
факторов коагуляции 762–765
фолиевой кислоты 744, 747–749
Диабет сахарный
атеросклероз 557
папиллярный некроз 1073
Диабетическая нефропатия 1060, 1061
морфология 1060
патогенез 1060, 1061
Диализ, последствия 1059
кистозная болезнь, ассоциированная с диализом 1088
Диарея 900–905
абеталипопротеинемия 904, 905
антибиотикоассоциированная 911
аутоиммунные энтеропатии 901, 904
воспалительная 901
кистозный фиброз 901, 902
лактазная недостаточность 901, 904
мальабсорбция 901
механизмы 900, 901
определение 901
осмотическая 901
путешественников 907, 911, 916
секреторная 901
тропическая спру 901, 904
целиакия 901–904
Диастолическая дисфункция 606
Диастолическая сердечная недостаточность 608
с сохранной фракцией выброса 609
Диафрагмальная грыжа 867
Дивертикул
глоточно-пищеводный 869
Меккеля 867
наддиафрагмальный 869
толстой кишки 925, 926
тракционный 869
Ценкера 869
Диета
аденокарцинома пищевода 875, 876
безглютеновая 903
Дизентерия
Campylobacter jejuni 907
Entamoeba histolytica 914, 915
Дилантин, прием, проявления в полости рта 843
Дилатационная кардиомиопатия 650–653
виды и причины 649
клинические признаки 653
морфология 650, 651
патогенез 650–653
схематическое представление 649
сцепленная с Х-хромосомой 650
Дилатация сердца 602
Диоксид кремния, заболевания легких 792
Диоксид серы, заболевания легких 782, 792
Дисахаридазная недостаточность 901, 904
Дисбаланс оксидантов и антиоксидантов, эмфизема 778, 779
Дискинезия цилиарная первичная 786, 787
Дискразия
иммуноцитов при амилоидозе 690
плазмоклеточная, гломерулярное повреждение 1061
Дислипопротеинемия
при атеросклерозе 568
Дисперсин при энтероагрегативной *Escherichia coli* 911
Дисплазия
артериопеченочная 989
плоскоклеточная
легкого 822
пищевода 877
почек мультикистозная 1083–1085
правожелудочковая аритмогенная 653
при колите 924
фиброзно-мышечная 556
почечных артерий 1079
Дисрегуляция иммунная, полиэндокринопатия и энтеропатия, сцепленные с Х-хромосомой 904
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766, 767
нарушения внутрипеченочного кровотока 991
Диссе пространство 946, 949, 950, 952
Диссоциация электромеханическая 803
Дистресс-синдром респираторный острый 773–775
ассоциированные состояния 773
клинические признаки 775
морфология 773
патогенез 773–775
Дистрофия
гепатоцитов баллонная при вирусном гепатите 966, 967
печени беременных жировая острая 994, 995
Дисфункция
диастолическая 606
систолическая 606
Дифтерийный миокардит 656
Дифтерия, проявления в полости рта 843
Диффузная В-крупноклеточная лимфома 681, 687, 688
Диффузное альвеолярное повреждение 773, 774
Диффузный кортикальный некроз 1082
Диффузный спазм пищевода 869
Доброкачественная фиброзная мезотелиома плевры 832
Долевая пневмония 809, 810
Долевая эмфизема врожденная 780
Долька легочная 770
Дополнительная селезенка 719

Дренаж легочных вен тотальный аномальный 618
Дупликатуры желудочно-кишечного тракта 866, 867
Дыхательные пути, ремоделирование при астме 786

Е

Е-кадгерин, рак желудка 890
Естественные клетки-киллеры
NK-клеточные неоплазии периферические 678, 680, 696
гломерулярное повреждение 1040
лимфома Т/NK-клеточная экстранодальная 681, 698

Ж

Железа оксид, заболевания легких 792
Железа поджелудочная 1013–1028
агенезия 1015
врожденные пороки развития 1015
гемохроматоз 980
киста 1021, 1022
кольцевидная 1015
неоплазия
интраэпителиальная 1024
кистозная 1022, 1023
панкреатобластома 1027
опухоль
муцинозная кистозная 1023
папиллярно-муцинозная внутрипротоковая 1023, 1024
солидно-псевдопапиллярная 1023
проток
главный 1014
дополнительный 1014
обструкция 1016–1019
псевдокиста 1021, 1022
развитие 1014
разделенная 1014, 1015
рак 1024–1027
ацинарно-клеточная карцинома 1027
канцерогенез 1024, 1025
клинические признаки 1027
морфология 1026
наследственная предрасположенность 1025, 1026
предшествующие состояния 1024
эпидемиология, этиология и патогенез 1025, 1026
строение и функции 1014
ферменты 1014
панкреатит 1015, 1018
фиброз при гемохроматозе 980
цистаденома серозная 1022
экзокринная функция 1014
эктопия 867, 1015
Железисто-кистозная карцинома слюнных желез 861
Железо
абсорбция 750, 751
гомеостаз 979
метаболизм 749–751
накопление 978
β-талассемия большая 738
заболевание миокарда 658
наследственный гемохроматоз 979
общее содержание в организме 979
пищевые источники 749
поступление в организм 751
распределение в организме 749
Железодефицитная анемия 749–752
болезнь Крона 922
рак толстой кишки 937
Железы слюнные
аденома плеоморфная 858, 859
карцинома железисто-кистозная 861
ксеростомия 856
опухоли 858
злокачественная смешанная 859
полипы 887, 889
ранула 857
саркоидоз 798
сиаладенит 857
Желтуха 952–957
гемолитическая анемия 728
новорожденного физиологическая 954
новорожденных 954
обструктивная из-за рака поджелудочной железы 1026
определение 952
патофизиология 954
печеночная недостаточность 947, 948
причины 952–954
ядерная, гемолитическая болезнь новорожденных 954
Желудок 878–896
аденома 887, 889
антральный отдел, расширение сосудов 884
«арбузный» 884
атрофия слизистой оболочки и кишечная метаплазия 886
болезнь Менетрие 887
гастрит
аутоиммунный 882–884
гранулематозный 884
кистозный 887
лимфоцитарный 884
острый 878–880
редкие формы 884, 885
хеликобактер-ассоциированный 880–882
хронический 880–887
эозинофильный 884
гетеротопия 867
гипертрофическая гастропатия 887, 888
дисплазия 886, 887
опухоли 888–896
аденокарцинома 889–892
аденома 887, 889
гастроинтестинальная стромальная 895, 896
карциноидная 893–895
лимфома 892, 893
перфорация 885, 886
полипы 887, 888
воспалительные и гиперпластические 888
фундальных желез 887, 889
расширение сосудов антрального отдела 884
реактивная гастропатия 884
синдром Золлингера–Эллисона 885, 887, 888, 894
строение 878
язва острая 879, 880
язвенная болезнь 885, 886
Желудочки, ремоделирование 605, 633
Желудочно-кишечный тракт
брюшная полость 940–942
воспаление 940
инфекция 941
кисты 941
опухоли 941, 942
правожелудочковая недостаточность 609
склерозирующий ретроперитонит 941
врожденные аномалии
атрезия, фистула и дупликатура 866
болезнь Гиршпрунга 868, 869
диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис 867
дивертикул Меккеля 867
пилоростеноз 868
эктопия 867
дупликатуры 866, 867
желудок 878–896
аденома 887
антральный отдел, расширение сосудов 884
«арбузный» 884
атрофия слизистой оболочки и кишечная метаплазия 886
болезнь Менетрие 887
гастрит
аутоиммунный 882–884
гранулематозный 884
кистозный 887
лимфоцитарный 884
острый 878–880
редкие формы 884, 885
хеликобактер-ассоциированный 880–882
хронический 880–887
эозинофильный 884
гетеротопия 867
гипертрофическая гастропатия 887, 888
дисплазия 886, 887
опухоли 888–896
аденокарцинома 889–892
аденома 887, 889
гастроинтестинальная стромальная 895, 896
карциноидная 893–895

лимфома 892, 893
перфорация 885, 886
полипы 887, 888
воспалительные и гиперпластические 888
фундальных желез 887, 889
расширение сосудов антрального отдела 884
реактивная гастропатия 884
синдром Золлингера–Эллисона 885, 887, 888, 894
строение 878
язва острая 879, 880
язвенная болезнь 885, 886
пищевод 869–877
агенезия 866
атрезия 866
ахалазии 870
Барретта 873, 874
варикозное расширение вен 874, 875
кольца 870
кровавая рвота 870, 871
моторика 869
непроходимость 869, 870
опухоли 877
аденокарцинома 875, 876
доброкачественные 877
плоскоклеточная карцинома 876, 877
редкие гистологические типы 877
перегородка слизистой оболочки 870
полипы фиброваскулярные 877
псевдоопухоли воспалительные 887
разрыв 870
спазм диффузный 869
стеноз 869
строение 869
Щелкунчика 869
эзофагит 871–873
лекарственно-индуцированный 871
разрыв пищевода 870, 871
рефлюкс-эзофагит 872
химический и инфекционный 871
эозинофильный 872, 873
эктопия 867
стеноз 866
тонкая кишка и толстая кишка 896–940
аденома 930–932
ангиодисплазия 900
аппендицит острый 939, 940
болезнь «трансплантат против хозяина» 925
воспалительная болезнь кишечника 917–923
болезнь Крона 917, 918, 920–922
дисплазия при колите 924
мальабсорбция и диарея 901
неспецифический язвенный колит 917, 918, 922, 923
патогенез 918–920
эпидемиология 918
геморрой 938
дивертикулы толстой кишки 925
инфекционный энтероколит 905–917
болезнь Уиппла 906, 912, 913
брюшной тиф 906, 910
вирусный энтерит 914
иерсиниоз 906, 908, 910, 911
кампилобактерный 906–908
колиэнтерит 906, 908, 911
микобактериальный 901, 906, 913
паразитарный 901, 914–917
псевдомембранозный колит 906, 911, 912
сальмонеллез 906, 909
холера 905–907
шигеллез 906, 908, 909
ишемическая болезнь 898–900
колит
в отключенном сегменте кишки 924, 925
дисплазии 924
коллагенозный 925
лимфоцитарный 925
микроскопический 925
неопределенный 923, 924
язвенный неспецифический 917, 918, 922, 923
мальабсорбция и диарея 900–905
абеталипопротеинемия 904, 905
аутоиммунные энтеропатии 901, 904
кистозный фиброз 901, 902
лактазная недостаточность 901, 904
механизмы 900, 901
тропическая спру 901, 904
целиакия 901–904
наследственные синдромы 932–934
непроходимость кишечника 897, 898
грыжа 897
заворот 897, 898
инвагинация 897, 898
спайки 897, 898
опухоли
анального канала 938, 939
червеобразного отростка 940
полипы 926–932
воспалительные 926, 927
гамартоматозные 927–930
гиперпластические 930
наследственный аденоматозный полипоз 928, 933, 934
опухолевые 930–932
синдром
Баннаян–Рувалкаба–Рилей 928–930
Коудена 928–930
Кронкайта–Канада 928, 930
Пейтца–Егерса 928, 929
туберозный склероз 928
ювенильные 927–929
рак толстой кишки
аденокарцинома 934–938
внутрислизистая карцинома 932
диета 934
наследственный аденоматозный полипоз 933, 934
наследственный неполипозный 933, 934
профилактика 934, 935
синдром раздраженного кишечника 917
Желчевыводящие пути, заболевания 1002–1010
внепеченочные желчные протоки 1007–1009
атрезия 1008
киста 1009
холедохолитиаз и восходящий холангит 1007, 1008
врожденные аномалии 1002
желчного пузыря 1002–1007
желчекаменная болезнь 1002–1005
холецистит 1005–1007
опухоли 1009, 1010
карцинома желчного пузыря 1009, 1010
Желчнокаменная болезнь 1002–1005
клинические признаки 1005
морфология 1004, 1005
патогенез 1003, 1004
распространенность и факторы риска 1003
Желчные канальцы 946
Желчные кислоты 953, 954
мальабсорбция первичная 901
соли 953
гепатоцитарная канальцевая помпа 957
Желчные пробки 956, 957
Желчные протоки
аномалии 988, 989
атрезия 1008
внепеченочные 1007
атрезия 1008
киста 1009
холедохолитиаз и восходящий холангит 1007
внутрипеченочные 984–989
аномалии 988, 989
билиарный цирроз печени вторичный 985, 986
первичный 985–987
первичный склерозирующий холангит 985, 987, 988
поликистозная болезнь печени 988, 989
гамартомы 988
общий 1009

реактивные изменения
при вирусном гепатите 968
синдром Алажиля 989
терминальные 946
Желчные проточки 946
Желчный пузырь
аденомиоз 1009
водянка 1007
воспалительные полипы 1009
заболевания 1002–1010
врожденные аномалии 1002
холелитиаз 1002–1005
холецистит 1005–1007
камни 1002–1005
клинические признаки 1005
морфология 1004, 1005
панкреатит 1016
патогенез 1003, 1004
распространенность и факторы риска 1003
карцинома 1009, 1010
фарфоровый 1007
«фригийский колпак» 1002
эмпиема 1005
Желчь
образование 952–954
функции 952
выделительная, лабораторная диагностика 947
Жильбера синдром 954, 955
Жировая болезнь печени
алкогольная 973–977
во время беременности 994
неалкогольная 977, 978
Жировой гепатоз
алкогольный 973–976
болезнь Вильсона 981
вирусный гепатит 966
лекарственно- и токсин-индуцированный 973
неалкогольный 977
Жировые изменения
болезнь Вильсона 981
потребление алкоголя 973–977
Жировые подвески 926
Жировые полоски при атеросклерозе 569, 570
Жом сахарного тростника,
заболевания легких 792

З

Заболевание *см. также* Болезнь
верхних дыхательных путей 848
гортани 851–853
некротизирующее 849, 850
носа 848, 849
носоглотки 850
опухоли 850, 851
гематологическое, проявления в полости рта 843
гемолитическое 757–768
аномалии сосудистой стенки 757
дефицит факторов коагуляции 762–765
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766–768
показатели для оценки 757
тромбоциты
нарушения функции 762
снижение количества 758–762
желчевыводящих путей 1002–1010
внепеченочных 1007–1009
атрезия 1008
киста 1009
холедохолитиаз и восходящий холангит 1007, 1008
желчного пузыря 1002–1007
желчекаменная болезнь 1002–1005
холецистит 1005–1007
опухоли 1009, 1010
карцинома желчного пузыря 1009, 1010
желчных протоков
внутрипеченочных 984–989
аномалии 988, 989
билиарный цирроз печени
вторичный 985, 986
первичный 985–987
первичный склерозирующий холангит 985, 987, 988
поликистозная болезнь печени 988, 989
инфекционное
печени 957–972
бактериальное, паразитарное и гельминтное 970, 971
вирусный гепатит 957–970
вирус гепатита A 957–959
вирус гепатита B 958, 959
вирус гепатита C 958, 962
вирус гепатита D 958, 964
вирус гепатита E 958, 964
вирус гепатита G 965
ВИЧ-инфекция 966
клинико-патологические синдромы 965
клиническое течение 969
молниеносный 947, 969
морфология 966
носительство 966
острый 965–967
хронический 965–968
проявления в полости рта 843
кожное, проявления в полости рта 843
легких
вдыхание поллютантов 792
мелких дыхательных путей 776
радиационно-индуцированные 797
миелопролиферативное 703, 709
генетика 709
истинная полицитемия 709, 711, 712, 756
общие признаки 709
патогенез 709
первичный миелофиброз 709, 713, 714
хроническая миелоидная лейкемия 709–711
эссенциальный тромбоцитоз 709, 713
носа 848–850
носовой полости и верхних дыхательных путей некротизирующее 849
ревматическое, ассоциированное с болезнью сердца 661
сердечно-сосудистое, гипертензия 560
соединительной ткани, патология легких 791
хроническое, анемия 752, 753
эндокринной системы, гипертензия 560
Заворот кишечника 897, 898
Загрязнение воздуха
заболевания легких 792
рак легкого 820
Закись азота, заболевания легких 792
Запах печеночный 948
Застойная гепатомегалия
при правожелудочковой недостаточности 609
Застойная спленомегалия
при правожелудочковой недостаточности 609
Звездчатые клетки печени 946, 949, 950, 976, 979
«Земляничный» невус 591
Злокачественная гипертензия 559, 1077, 1078
Злокачественная гранулема носа 850
Злокачественная смешанная опухоль слюнных желез 859
Золлингера–Эллисона синдром 885, 887, 888, 894
Зубная киста 847
Зубной камень 839
Зубной налет 839
Зубчатая аденома толстой кишки плоская 931–933
Зубы 838

И

Идиопатический гемосидероз легких 807
Идиопатический ретроперитонеальный фиброз 941
Идиопатический фиброз легких 788–790
Иерсиниоз 906, 908, 910
Излучение ионизирующее, рак легкого 820
Изолированные нарушения мочевыводящей системы 1033, 1056–1058
Илеит 923
Иммунитет
клеточный, гломерулонефрит 1039

нарушения, ассоциированная саркома Капоши 594
Иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия, сцепленные с Х-хромосомой 904
Иммунная реакция слабой выраженности при микроскопическом полиангиите 586
Иммунная стимуляция хроническая, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
острая 760
хроническая 760
Иммунная тромбоцитопения 759
Иммунной системы нарушения, амилоидоз
первичный 690
периваскулярный 758
Иммунные антигены клеток, обнаруженные моноклональными антителами 678, 680
Иммунные комплексы, гломерулярные повреждения 1035–1041
отложения, быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045
Иммунные механизмы, гломерулопатия 1036–1039
Иммуногемолитическая анемия 741
Иммуноглобулин
А
дефицит, целиакия 903
нефропатия 1043, 1056
моноклональный
гломерулярное повреждение 1061
плазмоклеточные неоплазии 689
Иммунодефицит, ассоциированная В-крупноклеточная лимфома 687
Иммуноопосредованный васкулит 579
Иммуносупрессивный пациент, пневмония 808, 817, 818
Иммунотактоидная гломерулопатия 1061
Иммуноциты, дискразия при амилоидозе 690
Инвагинация 897, 898
Инверсин 1088
Инвертированные папилломы придаточных пазух носа 850, 851
Ингибитор сериновых протеаз типа Kazal 1 1015
Индекс Рида при хроническом бронхите 781
Индикаторные клетки при анапластической крупноклеточной лимфоме 696, 697
Индурация бурая при лимфедеме 590
Инсектициды, заболевания легких 792
Интерлейкин
1, острый респираторный дистресс-синдром 774
4, ген рецептора при астме 785
6
анемия при хронических заболеваниях 753
множественная миелома 690
8, острый респираторный дистресс-синдром 774
Интерстициальная болезнь легких, связанная с курением 800
Интерстициальная пневмония десквамативная 800
острая 773, 775
Интерстициальная эмфизема 780, 781
Интерстициальный нефрит, лекарственно- и токсин-индуцированный 1071
Интерстиций легочный 770
Интестинализация, дефицит витамина B_{12} 747
Интима
кровеносных сосудов 554
утолщение в ответ на повреждение сосудов 558, 559
Интралобарный секвестр 771
Интрамуральные артерии 603
Интраэпителиальная неоплазия панкреатическая 1024
Инфаркт
Зана 990
кишечника 898, 899
слизистой оболочки 898
легкого 802, 803
септический 803
миокарда 621–633
бессимптомный 630
заболеваемость и факторы риска 621
завершенный 624, 629
клинические признаки 629–631
локализация 623–625
микроскопические особенности 626, 627
морфология 625–628
обратимые и необратимые повреждения 623, 624, 626, 628, 629
окрашивание хлоридом трифенилтетразолия 626, 627
патогенез 622–625
последствия и осложнения 631–633
правый желудочек 632
развитие 625, 626
распространение 627, 628, 632
расширение зоны 629, 632
репарация 627, 628
реперфузия 628–630
субэндокардиальный 625
терапия 631
трансмуральный 622, 625
печени 990
почки 1082
правого желудочка 632
селезенки 718
серповидно-клеточная анемия 734
септический
инфекционный эндокардит 644
легкого 802
субэндокардиальный 625
трансмуральный
кишечника 899
миокарда 622, 625
Инфекционные заболевания печени 957–972
бактериальные, паразитарные и гельминтные 970, 971
вирусный гепатит 957–970
вирус гепатита А 957–959
вирус гепатита В 958, 959
вирус гепатита С 958, 962
вирус гепатита D 958, 964
вирус гепатита Е 958, 964
вирус гепатита G 965
ВИЧ-инфекция 966
клинико-патологические синдромы 965
клиническое течение 969
молниеносный 947, 969
морфология 966
носительство 966
острый 965–967
хронический 965–968
проявления в полости рта 843
Инфекционный васкулит 587
Инфекционный мононуклеоз, проявления в полости рта 843
Инфекционный ринит 848
Инфекционный эзофагит 871
Инфекционный эндокардит 643–645
диагностические критерии 646, 647
искусственные клапаны сердца 647, 648
клинические признаки 644
морфология 642, 644, 645
острый и подострый 644
этиология и патогенез 644
Инфекционный энтероколит 905–917
болезнь Уиппла 906, 912, 913
брюшной тиф 906, 910
вирусный 913, 914
иерсиниоз 906, 908, 910, 911
кампилобактерный 906–908
колиэнтерит 906, 908, 911
микобактериальный 901, 906, 913
паразитарный 901, 914–917
псевдомембранозный 906, 911, 912
сальмонеллез 906, 909
холера 905–907
шигеллез 906, 908, 909
Инфекция
агранулоцитоз 671
астма 782–786
атеросклероз 563
брюшной полости 940
гломерулонефрит 1042, 1043
легочная 807–818
абсцесс 808, 810, 815
пневмония
Haemophilus influenzae 808

Klebsiella pneumoniae 809
Legionella pneumophila 809, 810
Moraxella catarrhalis 809
Mycoplasma pneumoniae 811
Pseudomonas aeruginosa 809
Staphylococcus aureus 809
Streptococcus pneumoniae 808
аспирационная 808, 814
атипичная 808, 811–813
бактериальная 808–810
бронхопневмония 808–810
вирусная 811–813
внебольничная 808–814
внутрибольничная 808, 814
долевая 809
иммуносупрессия 808, 817
классификация 807, 808
некротизирующая 808, 814, 815
осложнения 810
хроническая 808, 815, 816
после трансплантации легких 818
лейкоцитоз 672
микобактериальная, энтероколит 901, 906, 913
мочевыводящих путей 1031, 1065
нарушения коагуляции 757
перитонеальная 941
печени
паразитарная 970
эхинококковая 970, 971
полости рта 841
Ионизирующее излучение, рак легкого 820
Искусственные клапаны сердца, осложнения 647, 648
Исследования полногеномных ассоциаций, воспалительная болезнь кишечника 919
Истинная полицитемия 709, 711, 712, 756
Истинная эритроцитарная аплазия 755
Ишемическая болезнь
кишечника 898–900
почек атеросклеротическая 1081
сердца 563, 564, 619–635
внезапная сердечная смерть 620, 634
инфаркт миокарда 621–633
бессимптомный 630
заболеваемость и факторы риска 621
завершенный 624, 629
клинические признаки 629–631
локализация 623–625
микроскопические особенности 626, 627
морфология 625–628
обратимые и необратимые повреждения 623, 624, 626, 628, 629
окрашивание хлоридом трифенилтетразолия 626, 627
патогенез 622–625
последствия и осложнения 631–633
правый желудочек 632
развитие 625, 626
распространение 627, 628, 632
расширение зоны 629, 632
репарация 627, 628
реперфузия 628–630
субэндокардиальный 625
терапия 631
трансмуральный 622, 625
патогенез 620, 621
стенокардия 619–621
хроническая 621, 633
эпидемиология 619, 620
Ишемическая кардиомиопатия 621, 633
Ишемическая митральная регургитация 637

К

Кавасаки болезнь 585
Кавеолин-1 при идиопатическом фиброзе легких 789
Кавернозная гемангиома 592
печени 996
Кавернозная лимфангиома 593
Кайзера–Флейшера кольца 982
Кальциевые камни 1090, 1091
Кальциевый нефролитиаз гиперурикозурический 1091
Кальцинированный аортальный стеноз 638, 639
Кальциноз клапанов сердца
дегенеративный 637–638
искусственный клапан 648
Камень
в желчном пузыре 1002–1005
клинические признаки 1005
морфология 1004, 1005
панкреатит 1016
патогенез 1003, 1004
распространенность и факторы риска 1003
в почках 1030, 1031, 1090–1092
зубной 839
кальциевый 1090, 1091
коралловидный 1091
пигментный 1003–1005
тройной 1090
уратный 1090, 1091
холестериновый 1003, 1004
цистиновый 1090, 1091
Кампилобактерный энтероколит 906–908
Канал
анальный, опухоли 938, 939
Геринга 946
Ламберта, обструктивная эмфизема 780
Каналопатии, внезапная сердечная смерть 634
Канальцевая помпа солей желчных кислот гепатоцитарная 957
Канальцы желчные 946
Кандидоз, проявления в полости рта 842
Капилляризация синусоидов 949
Капиллярная гемангиома 591, 592
Капиллярная лимфангиома 593
Капилляры, структура и функции 554, 555
Капоши саркома 594
ассоциированная с трансплантацией 594
ассоциированная со СПИДом 594
герпес-вирусная 594–596, 677
клинические признаки 596
лимфаденопатическая 594
морфология 595
патогенез 595
хроническая 594
Кардиогенный отек легких 772
Кардиогенный шок, инфаркт миокарда 631
Кардиомегалия 602
Кардиомиопатия 648–659
алкогольная 652
амилоидоз 658, 659
аритмогенная правожелудочковая 653
ассоциированные состояния 650
беременности 653
вторичная 649
гипертиреоз 659
гипертрофическая 653–655
виды и причины 649
клинические признаки 655
морфология 654
патогенез 651, 652, 654, 655
схематическое представление 649
гипотиреоз 659
дилатационная 650–653
виды и причины 649
клинические признаки 653
морфология 650, 651
патогенез 650–653
схематическое представление 649
сцепленная с Х-хромосомой 650
ишемическая 621, 633
кардиотоксичные агенты 657, 658
катехоламины 658
клинические признаки 649
миокардит 656, 657
определение 648
первичная 649
перегрузка железом 658, 659
рестриктивная 649, 655, 656
Кардиомиоциты 603
при инфаркте миокарда 630
Кардиотоксичные лекарственные средства 657, 658
Кардит острый ревматический 641–643
Кариес 838, 839
Карликовый цепень 915

Карнея синдром, миксомы сердца 662
Карнея триада, гастроинтестинальная стромальная опухоль 895
Кароли болезнь 988, 989
Каротидные тельца, опухоль 855, 856
Картагенера синдром 786
  синусит 849
Карциноидная болезнь сердца 646, 647
Карциноидная опухоль
  бронхиальная 828, 829
  желудка 893–895
  легкого 828, 829
  червеобразного отростка 940
Карциноидный синдром 893, 894
  мальабсорбция и диарея 901
Карцинома
  in situ, легкого 822
  ацинарно-клеточная 1027
  бронхиолоальвеолярная 823, 824
  гепатоцеллюлярная 997–1000
    афлатоксин 998
    клинические признаки 999, 1000
    морфология 998, 999
    патогенез 998
    эпидемиология 998
  головы и шеи плоскоклеточная 845–847
  желчного пузыря 1009, 1010
  из плеоморфной аденомы слюнных желез 859
  клоакогенная 938
  легкого крупноклеточная 824–826
  мукоэпидермоидная 860, 861
  нейроэндокринная
    желудка 893, 894
    легкого 828
  носоглотки 851
  печени 1000
  плоскоклеточная
    головы и шеи 845
    гортани 852
    легкого 823
      предшествующие состояния 822
    пищевода 876
    полости рта 845
  почек
    папиллярная 1093, 1094
    светлоклеточная 1093, 1095
    хромофобная 1094
  почечной лоханки уротелиальная 1095, 1096
  почечно-клеточная 1092–1095
    гипоксия-индуцибельный фактор 1 1093
    классификация 1093
    клинические признаки 1094
    метастазы в легком 830
    морфология 1094
    наследственные формы 1092, 1093
    фактор роста гепатоцитов 1094
    эпидемиология 1092
  слюнных желез железисто-кистозная 861
  собирательных трубочек 1094
  толстой кишки внутрислизистая 932
  трубочек Беллини 1094
Катехоламины, заболевание миокарда 658
  кардиомиопатия Такоцубо 658
Квазитипы вируса гепатита С 962
Кератокиста одонтогенная 847
Кератоконъюнктивит сухой 856
Кислород, активные формы, эмфизема 778, 779
Кислота
  ацетилсалициловая, 762, 773, 782, 796, 973, 1072
  желчная 953, 954
    мальабсорбция первичная 901
  метилмалоновая при дефиците витамина B_{12} 746
  полностью-*транс*-ретиноевая, острая миелоидная лейкемия 706, 707
  тетрагидрофолиевая 746
  фолиевая
    антагонисты 748
    дефицит 744, 747–749
    пищевые источники 748, 749
  хенодезоксихолиевая 953
  холиевая 953
Киста
  бранхиогенная 855
  головной кишки 771
  желудочно-кишечного тракта, врожденные дупликатуры 866
  кистозная болезнь почек 1083–1085
  лимфоэпителиальная шейная 855
  общего желчного протока 1009, 1010
  одонтогенная 847
  панкреатическая 1021
    врожденная 1021
    псевдокиста 1021, 1022
  периапикальная 847
  перитонеальная брюшной полости 941
  печени 988, 989
  тимуса 720
  шейная лимфоэпителиальная 855
  щитовидно-язычный проток 855
Кистозная болезнь, ассоциированная с диализом 1088
Кистозная болезнь почек 1083–1085
  взрослый тип 1084–1087
  детский тип 1084, 1087
  медуллярная губчатая почка 1084, 1087
  медуллярная кистозная болезнь (взрослый тип) 1084, 1087, 1088
  нефронофтизис 1084, 1087, 1088
  обструктивная уропатия 1089, 1090
  приобретенная 1084, 1088
  простая киста 1084, 1089
Кистозная гигрома 593
Кистозная медиодегенерация 576, 578
Кистозные опухоли поджелудочной железы 1022–1024
Кистозный фиброз, мальабсорбция и диарея 901, 902
Кишечная ангиодисплазия 900
Кишечная лихорадка
  брюшной тиф 906, 910
  кампилобактерный энтероколит 907
Кишечная метаплазия
  аутоиммунный гастрит 883
  пищевод Барретта 873
  рак желудка 890
  хронический гастрит 886
Кишечная микрофлора
  при воспалительном заболевании кишечника 920
Кишечная странгуляция 898
Кишечник 896–940
  аденома 930–932
  ангиодисплазия 900
  аппендицит острый 939, 940
  болезнь «трансплантат против хозяина» 925
  воспалительная болезнь 917–923
    болезнь Крона 917, 918, 920–922
    дисплазия при колите 924
    мальабсорбция и диарея 901
    неспецифический язвенный колит 917, 918, 922, 923
    определение 917
    патогенез 918–920
    эпидемиология 918
  геморрой 938
  дивертикулы толстой кишки 925
  заворот 897, 898
  инфаркт 898, 899
  инфекционный энтероколит 905–917
    болезнь Уиппла 906, 912, 913
    брюшной тиф 906, 910
    вирусный энтерит 914
    иерсиниоз 906, 908, 910, 911
    кампилобактерный 906–908
    колиэнтерит 906, 908, 911
    микобактериальный 901, 906, 913
    паразитарный 901, 914–917
    псевдомембранозный колит 906, 911, 912
    сальмонеллез 906, 909
    холера 905–907
    шигеллез 906, 908, 909
  ишемическая болезнь 898–900
  колит
    в отключенном сегменте кишки 924, 925
    дисплазия 924
    коллагенозный 925
    лимфоцитарный 925
    микроскопический 925
    неопределенный 923, 924
    язвенный неспецифический 917, 918, 922, 923
  мальабсорбция и диарея 900–905
    абеталипопротеинемия 904, 905
    аутоиммунные энтеропатии 901, 904

кистозный фиброз 901, 902
лактазная недостаточность 901, 904
механизмы 900, 901
тропическая спру 901, 904
целиакия 901–904
наследственные синдромы 932–934
непроходимость 897, 898
грыжа 897
заворот 897, 898
инвагинация 897, 898
спайки 897, 898
опухоли
анального канала 938, 939
червеобразного отростка 940
полипы 926–932
воспалительные 927
гамартоматозные 927–930
гиперпластические 930
наследственный аденоматозный полипоз 928, 933, 934
опухолевые 930–932
синдром
Баннаян–Рувалкаба–Рилей 928–930
Коудена 928–930
Кронкайта–Канада 928, 930
Пейтца–Егерса 928, 929
туберозный склероз 928
ювенильные 927–929
рак толстой кишки
аденокарцинома 934–938
клинические признаки 937, 938
метастазы 937, 938
морфология 936, 937
патогенез 935, 936
профилактика 934, 935
стадирование 937, 938
эпидемиология 934, 935
внутрислизистая карцинома 932
диета 934
наследственный аденоматозный полипоз 933, 934
наследственный неполипозный 933, 934
профилактика 934, 935
синдром раздраженного кишечника 917
спайки 897, 898
ущемление 897
цестоды 915
Кишечно-печеночная циркуляция 954
Кишка головная, киста 771
Клапаны сердца 602, 603
аортальный
врожденно двухстворчатый, кальцинированный стеноз 638, 639
склероз 638
болезнь 636–648
кальциноз 637, 638
дегенеративный 637–638
искусственного клапана 648
карциноидная 646, 647
причины 637
пролапс митрального клапана 639–641
ревматическая 641–643
эндокардит
инфекционный 643–645
Либмана–Сакса 642, 645, 646
небактериальный тромботический 642, 645–647
возрастные изменения 604
искусственные, осложнения 647, 648
митральный
кальциноз кольца 638–640
миксоматозная дегенерация 639, 640
пролапс 639–641
поликистозная болезнь почек 1087
синдром Марфана 641
полулунные 603
протезирование
осложнения 647, 648
эндокардит 644
трикуспидальный, атрезия 617
Классификации Всемирной организации здравоохранения
лимфоидные неоплазии 678
лимфома Ходжкина 699
острая миелоидная лейкемия 705
Классификация Франко-американо-британская острой миелоидной лейкемии 704–706
Клацкина опухоли 1000
Клетка(и)
Аничкова при ревматической лихорадке 641
ацинарная 1014, 1015
повреждение 1018
бокаловидные в пищеводе Барретта 873, 874
гладкомышечные, сосудистый ответ на повреждение 558
пролиферация при атеросклерозе 569, 570
индикаторные при анапластической крупноклеточной лимфоме 696, 697
клетки-киллеры естественные
NK-клеточные неоплазии периферические 678, 680, 696
гломерулярное повреждение 1040
лимфома T/NK-клеточная экстранодальная 681, 698
клетки-няни 670
клетки-пауки в рабдомиомах 663
клетки-предшественники
лимфоидные 668, 669
миелоидные 668, 669
эритроидные при гемолитической анемии 727, 728
клубочка, антитела к антигенам 1039
кроветворные стволовые 668
крови
дифференцировка 669
предшественники 668, 669
развитие и сохранение 668–670
референсные значения у взрослых 670
Купфера 946
вирусный гепатит 968
мантийной зоны, лимфома 681, 693, 694
генетика 694
маргинальной зоны, лимфома 681, 694
Мотта, множественная миелома 691
Панета, болезнь Крона 920, 921
пенистые, атеросклероз 568–570
перстневидные, карцинома желудка 890, 891
печени звездчатые 946, 949, 950, 976, 979
поддерживающие, опухоль каротидных телец 856
Рид–Штернберга 698–703
«сердечных пороков» 608, 772
сосудистой стенки, ответ на повреждение 556
с перинуклеарным просветлением при множественной миеломе 691
средний объем 727
референсные значения у взрослых 727
фовеолярные 878
гиперплазия 887, 888
эндотелиальные 556–558
энтерохромаффиноподобные 883
эпителиальные, повреждение при гломерулярных болезнях 1039, 1040
Клеточный иммунитет, гломерулонефрит 1039
Клоакогенная карцинома 938
Клубочек 1031–1033
базальная мембрана 1032–1034
утолщение 1035
клетки, антитела к антигенам 1039
Клубочковая фильтрация 1033–1035
регуляция кровяного давления 560
Коагулопатия, печеночная недостаточность 948
Коагуляция, система, гломерулярное повреждение 1041
факторы, дефицит 762–765
Коарктация аорты 618
Кожные заболевания, проявления в полости рта 843
Кожные поражения при саркоидозе 798
Кокцидиомикоз 817
Колит *см. также* Энтероколит
антибиотикоассоциированный 911
в отключенном сегменте кишки 924, 925
коллагенозный 925
лимфоцитарный 925
целиакия 903
микроскопический 925

неопределенный 923, 924
псевдомембранозный 906, 911, 912
язвенный неспецифический 922, 923
болезнь Крона 917, 918
клинические признаки 923
морфология 922, 923
патогенез 918–920
эпидемиология 918
Коллаптоидная гломерулопатия 1052
Коллатеральные пути
при обструктивной эмфиземе 780
Колониеобразующие единицы 668, 669
Колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-макрофагальный
при легочном альвеолярном протеинозе 801
Кольцевидные сидеробласты
при миелодиспластическом синдроме 707, 708
Кольцо
А 870
В 870
Кайзера–Флейшера 982
Шацкого 870
Компактность левого желудочка 949
Компенсаторная эмфизема 780
Комплекс
иммунный, гломерулярные повреждения 1035–1041
отложения, быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045
Мейенбурга 988
фактор VIII–WF 763
Комплемента система, гломерулярное повреждение 1039
альтернативный путь активации системы комплемента
при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1039, 1054
Компрессионный ателектаз 772
Кондилома остроконечная 938, 939
Кондиционирование и увлажнение воздуха в помещениях, патология легких 799
Конопля, пыль, заболевания легких 792
Констриктивный ателектаз 771
Концентрация гемоглобина в клетке средняя 727
серповидно-клеточная анемия 733
Копролит 939
Коралловидные камни 1091
Коровый антиген вируса гепатита В 960
Коронарная артерия
окклюзия и инфаркт миокарда 622–625
правая при инфаркте миокарда 624–626
Коронарные синдромы острые 620
Кортикальный некроз диффузный 1082
Корь, проявления в полости рта 843
Костного морфогенетического белка 2-го типа ген при легочной гипертензии 804
Костный мозг 668–670
пересадка, осложнения со стороны печени 993
Коудена синдром, полипы толстой кишки 928, 929
Красная волчанка системная, эндокардит 642, 645
Красная пульпа селезенки 716
Красное опеченение 810, 811
Красный плоский лишай, проявления в полости рта 843
Креатинкиназа при инфаркте миокарда 630, 631
Кремния диоксид, заболевания легких 792
Криглера–Найяра синдром 954, 955
Криз
апластический
наследственный сфероцитоз 730, 731
серповидно-клеточная анемия 735
болевой при серповидно-клеточной анемии 735
вазоокклюзионный при серповидно-клеточной анемии 735
секвестрационный при серповидно-клеточной анемии 735
серповидно-клеточный в печени 991
Криоглобулинемия эссенциальная смешанная 1061
Крипт-абсцессы
болезнь Крона 920, 921
кампилобактерный энтероколит 907, 908
неспецифический язвенный колит 922, 923
Криптит при кампилобактерном энтероколите 907, 908
Криптогенная организующаяся пневмония 788, 790, 791
Криптогенный фиброзирующий альвеолит 788–790
Криптогенный цирроз 969
Криптоспоридиоз 914, 916
Кристмаса болезнь 765
Кровавая рвота при поражении пищевода 870, 871
Кровеносные сосуды 553–599
адвентиция 554
аневризмы и расслоение 574–579
артериосклероз 563
атеросклероз 563–574
морфология 569–572
патогенез 567–570
последствия 572–574
строение бляшки 563, 564
эпидемиология 563–567
васкулит 579–588
артериит
гигантоклеточный 582, 583
Такаясу 582–584
ассоциированный с другими заболеваниями 588
болезнь Бюргера 587, 588
болезнь Кавасаки 585
гранулематоз Вегенера 586, 587
инфекционный 588
классификация и характеристики 579, 580
микроскопический полиангиит 585, 586
неинфекционный 581–588
облитерирующий тромбангиит 587, 588
опосредованный иммунными комплексами 581
определение 579
синдром Черджа–Стросс 586
сосудов 580
узелковый полиартериит 584, 585
венозные и лимфатические нарушения 589, 590
врожденные аномалии 556
гипертензия 559–563
интима 554
медиа 554
опухоль 591–597
гломангиома 593
гемангиома 591, 592
лимфангиома 593
сосудистые эктазии 593
доброкачественная 591–594
бактериальный ангиоматоз 591, 593, 594
гломусная опухоль 593
злокачественная 591, 596, 597
ангиосаркома 596, 597
гемангиоперицитома 597
промежуточной степени злокачественности 591, 594–596
гемангиоэндотелиома 596
саркома Капоши 594–596
ответ на повреждение 556–559
патология, связанная с вмешательствами на сосудах 597–599
развитие, рост и ремоделирование 555, 556
структура и функции 554, 555
феномен Рейно 588, 589
Кроветворные стволовые клетки 668
Кровоизлияние легочное 806, 807
Кровообращение печеночное, нарушения 989–993
внутрипеченочного кровотока 990–992
венозный застой и центролобулярный некроз 991
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 991
пелиоз 991, 992
серповидно-клеточная анемия 991
оттока крови от печени 992, 993

синдром обструкции синусоидов 992, 993
тромбоз печеночных вен и нижней полой вены 992, 993
притока крови к печени 989, 990
в печеночной артерии 989, 990
обструкция и тромбоз воротной вены 990
Кровопотеря, анемия 726–728
Кровотечение легочное 806
Кровь, форменные элементы 668
Крона болезнь 920
депонирование в селезенке 717
история вопроса 920
клинические признаки 921
морфология 920, 921
неспецифический язвенный колит 917, 918
патогенез 918–920
сегментарные поражения 917, 920
эпидемиология 918
Кронкайта–Канада синдром 928, 930
Круп 852
Крупноклеточная гранулярная лимфоцитарная лейкемия 681, 697
Крупноклеточная карцинома легкого 824–826
Крупноклеточная лимфома анапластическая 681, 696, 697
Ксантогранулематозный пиелонефрит 1070, 1071
Ксантогранулематозный холецистит 1007
Ксеростомия 856
Ку лихорадка 811
Кумбса антиглобулиновый тест
непрямой 742
прямой 741
Купфера клетки 946
вирусный гепатит 968
Курение
атеросклероз 565
интерстициальная болезнь легких 800, 801
неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
плоскоклеточная карцинома головы и шеи 845
рак
легкого 819, 820
поджелудочной железы 1025
эмфизема 777–779
Курлинга язва 879
Куршмана спирали при астме 786
Кушинга язва 879

Л

Лайма миокардит 656
Лактазная недостаточность 901, 904
Ламберта–Итона миастенический синдром, рак легкого 827
Ламберта каналы, обструктивная эмфизема 780
Ламблевские экскресценции 604, 663
Ларингит 852
Ларинготрахеобронхит 813
Лаэннека цирроз печени 975
Левая ножка пучка Гиса 603
Левая огибающая артерия 603
инфаркт миокарда 623–625
Левая передняя нисходящая артерия 603
инфаркт миокарда 623–625
Левый желудочек
гипертрофия 606
компактность 949
недостаточность 608
Легионеллез 809
Легкие цепи моноклональных иммуноглобулинов, гломерулярное повреждение 1061
Легкое
абсцесс 808, 810, 814, 815
аденоматозная гиперплазия 824, 825
ателектаз 771, 772
болезни
вдыхание поллютантов 792
гранулематозные 797–799
пневмонит гиперчувствительности 799
саркоидоз 797, 798
загрязнение воздуха 792
загрязнение промышленное 820
инфаркт 802, 803
инфекция 807–818
абсцесс 808, 810, 814, 815
пневмония
Haemophilus influenzae 808
Klebsiella pneumoniae 809
Legionella pneumophila 809
Moraxella catarrhalis 809
Mycoplasma pneumoniae 811
Pseudomonas aeruginosa 809
Staphylococcus aureus 809
Streptococcus pneumoniae 808
аспирационная 808, 814
атипичная 808, 811–813
бактериальная 808
бронхопневмония 808–810
вирусная 811–813
внебольничная 808–814
внутрибольничная 808, 814
долевая 809
иммуносупрессия 808, 817
классификация 808
некротизирующая 808
осложнения 810
хроническая 808, 815
обструктивные 776–788
астма 776, 782–786
атопическая 782–784
генетика 785
клинические признаки 776, 786
лекарственная 782
морфология 785, 786
неатопическая 782
патогенез 783–785
профессиональная 782, 783
бронхоэктатическая болезнь 776, 786–788
рестриктивные 775, 776
хронический бронхит 776, 780–782
эмфизема 776–781
буллезная 780, 781
виды 777, 778
дистальная ацинарная 777
другие типы 780
заболеваемость 777
интерстициальная 780, 781
иррегулярная 777
клинические признаки 776, 780
морфология 778, 779
панацинарная 777, 778
патогенез 777–779
центроацинарная 777, 778
опухоли 819–830
воспалительные миофибробластические 829
гамартома 829
карцинома 819–827
in situ 821, 822
аденокарцинома 823, 824
бронхиолоальвеолярная 823, 824
воздействие асбеста 796
вторичные изменения 826
генетика 820
гистологическая классификация 821
загрязнение воздуха 820
загрязнение промышленное 820
клинические признаки 826, 827
комбинированная 826
крупноклеточная 824–826
курение 819, 820
мелкоклеточная 820, 821, 823–825
морфология 821–826
немелкоклеточная 820, 821
паранеопластические синдромы 827
плоскоклеточная 823–825
предшествующие состояния 821–824
стадирование 826
эпидемиология 819
этиология и патогенез 819–821
метастатические 829, 830
нейроэндокринные 827–829
прочие 829
средостения 829, 830
острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром 773–775
ассоциированные состояния 773
клинические признаки 775

морфология 773, 774
патогенез 773–775
плевральные 830–834
опухолевые 831–833
плевральный выпот 830, 831
пневмоторакс 831
пневмония *см.* Пневмония
рестриктивные 788–802
гранулематозные 797–799
пневмонит гиперчувствительности 799
саркоидоз 797, 798
курение 800, 801
легочная эозинофилия 799
легочный альвеолярный протеиноз 801, 802
обструктивные 775, 776
фиброзирующие 788–797
идиопатический фиброз легких 788–790
криптогенная организующаяся пневмония 788, 790, 791
лекарственно-индуцированные 796, 797
неспецифическая интерстициальная пневмония 790
пневмокониоз 791–796
поражение легких при заболеваниях соединительной ткани 791
радиационно-индуцированные 797
сосудистые 802–807
легочная гипертензия 803
легочный геморрагический синдром 806, 807
тромбоэмболия, кровоизлияние и инфаркт 802
бурая индурация 772
врожденные аномалии 771
гангрена 814
гемосидероз идиопатический 807
гипоплазия 771
защитные механизмы 807
кондиционирование и увлажнение воздуха в помещении 799
левожелудочковая недостаточность 608
микроскопическая структура 770, 771
отек 772
гемодинамический 772
сердечная недостаточность
левожелудочковая 608
правожелудочковая 609
травма микрососудов 772
повреждение острое 773–775
клинические признаки 775
морфология 773
патогенез 773–775
птицевода 792, 799
развитие 770
сотовое 789, 790
трансплантация 818, 819
фермера 792, 799
фиброз идиопатический 788–790
Легочная артерия
атрезия врожденная 618
стеноз врожденный 618
тромбоэмболия 802
Легочная гипертензия 803–805
Легочная гипертоническая болезнь сердца 635, 636
Легочная долька 770
Легочная остеоартропатия гипертрофическая 827
Легочная паренхима, необратимое увеличение объема 777
Легочная секвестрация 771
Легочная эмболия септическая 814
Легочная эозинофилия 799
Легочное кровотечение 806
Легочное сердце 609, 636
морфология 609, 636
острое и хроническое 636
расстройства предрасполагающие 609, 636
тромбоэмболия 802
Легочный альвеолярный протеиноз 801, 802
Легочный геморрагический синдром 806, 807
Легочный интерстиций 770
Лейкемия
Т-клеточная, вирус типа 1 677, 697
алейкемическая 704
«волосатые» клетки 681, 695
лимфома 677
взрослых Т-клеточная 678, 681, 697
ассоциированная с энтеропатией 904
лимфоцитарная 677
крупноклеточная гранулярная 681, 697
хроническая 681, 683–685
моноцитарная, проявления в полости рта 843
недифференцированная 709
острая
лимфобластная
В-клеточная 680–683
генетика 704
иммунофенотип 682
клинические признаки 683
молекулярный патогенез 682, 683
морфология 680, 682
определение 680
прогноз 683
эпидемиология 680
Т-клеточная 678–680
миелоидная 703–707
генетика 704
иммунофенотип 704
классификация 704, 705
клинические признаки 707
морфология 704, 706
патогенез 703, 704
прогноз 707
эпидемиология 704
молекулярный патогенез 676
промиелоцитарная 704, 706
плазмоклеточная 691
проявления в полости рта 843
стволовые клетки 709
хроническая
клинические признаки 710, 711
генетика 709
молекулярный патогенез 710
морфология 710, 711
лимфоцитарная 681, 683–685
миелоидная 709–711
эозинофильный лейкоз 709
Лейкемоидная реакция 673
рак легкого 827
Лейкоз
волосатоклеточный 681, 695, 696
эозинофильный хронический 709
Лейкопения 671, 672
Лейкоплакия
волосатая 842
полости рта 842–844
Лейкотриен, астма 783
Лейкоцитоз 672, 673
Лейкоцитокластический васкулит 585, 586
Лейкоциты
болезни 671–716
агранулоцитоз 671, 672
лейкопения 671, 672
лейкоцитоз 672, 673
лимфаденит 673–675
нейтропения 671
неопластическая пролиферация 675–716
гистиоцитоз 675, 715
лимфоидные неоплазии 675, 677–703
классификация 677, 678
лимфома Ходжкина 678, 698–703
определения 677
периферические В-клеточные 678, 683–696
периферические Т-клеточные и NK-клеточные 678, 696–698
пре-В- и пре-Т-клеточные 678, 680–683
происхождение 678, 679
миелоидные неоплазии 675, 703
миелодиспластические синдромы 703, 707, 708
миелопролиферативные заболевания 703, 709
острая миелоидная лейкемия 703–706
этиология и патогенез 675–677
реактивная пролиферация 672

в крови, референсные значения у взрослых 670
дегенерирующие при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме 684
Лейкоэритробластоз при первичном миелофиброзе 714
Лейомиома пищевода 877
Лекарственная астма 782
Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения 760
Лекарственно-индуцированные болезни легких 796, 797
Лекарственно-индуцированный тубулоинтерстициальный нефрит 1071–1074
Лекарственно-индуцированный эзофагит 871
Лекарственно- и токсин-индуцированное поражение печени 972, 973
Лекарственные реакции, нарушения коагуляции 757, 758
Лекарственные средства
кардиотоксичные 657, 658
нарушающие толерантность, иммуногемолитическая анемия 742
Лен, органическая пыль, заболевания легких 792
Лентец широкий 915
Ленточные черви 914, 915
Ленты ободочной кишки 925
Леттерера–Сива болезнь 715
Леффлера синдром 799
Леффлера эндокардит 655
Либмана–Сакса эндокардит 642, 645
Лиддла синдром 562
Лимфаденит 590, 674, 675
Лимфаденопатическая саркома Капоши 594, 596
Лимфангиит 590
Лимфангиома 593
Лимфангиосаркома 597
Лимфатические сосуды, структура и функции 555
Лимфатические узлы 673
саркоидоз 798
Лимфедема 590
Лимфобластная лейкемия/лимфома
В-клеточная острая 680–683
иммунофенотип 682
клинические признаки 683
молекулярный патогенез 682, 683
морфология 680, 682
определение 680
прогноз 683
эпидемиология 680
Т-клеточная острая 678–680
Лимфобласты 682
Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками 882
Лимфоидные клетки-предшественники 668, 669
Лимфоидные неоплазии 675, 677–703
классификация 677, 678
клинические признаки 677
лимфома Ходжкина 678, 698–703
периферические
В-клеточные 678, 683–696
Т-клеточные и NK-клеточные 678, 696–698
пре-В- и пре-Т-клеточные 678, 680–683
происхождение 678, 679
слизистая оболочка 694
хромосомные транслокации 675, 676
терминология 677, 678
характеристики 678, 679
Лимфоидные скопления при вирусном гепатите 967, 968
Лимфоидные ткани 668
Лимфома
В-крупноклеточная диффузная 681, 687, 688
MALT 694
Helicobacter pylori 892
желудка 892, 893
хромосомные транслокации 675, 676
Т-клеточная
ассоциированная с энтеропатией 904
взрослых 681, 697
периферическая неуточненная 681, 696
экстранодальная 681, 698
Т/NK-клеточная экстранодальная 681, 698
анапластическая крупноклеточная 681, 696, 697
Беркитта 681, 688, 689
вирус Эпштейна–Барр 688
генетика 688
картина «звездного неба» 688, 689
желудка 892, 893
из клеток мантийной зоны 681, 693, 694
генетика 694
из клеток маргинальной зоны 681, 694
лейкемия 677
лимфоплазмоцитарная 693
лимфоцитарная мелкоклеточная 678, 679, 681, 683, 684, 686
неходжкинская 677, 698
клетки Рид–Штернберга 698–703
лечение 703
лимфома Ходжкина, сравнение 698
распространение 679
стадии 703
острая лимфобластная лейкемия/лимфома 680–683
иммунофенотип 682
клинические признаки 683
молекулярный патогенез 682
морфология 680, 682
определение 680
прогноз 683
эпидемиология 680
средиземноморская 689
тяжелых цепей 689
фолликулярная 681, 685, 686
молекулярный патогенез 685
Ходжкина 698–703
классификация 677, 678, 699
клетки Рид–Штернберга 698–703
клинические признаки 681, 683
лечение 703
молекулярный патогенез 701, 702
неходжкинская лимфома, сравнение 698
определение 698
распространение 679
стадии 703
типы
бедный лимфоцитами 700
богатый лимфоцитами 700, 701
классические 699
нодулярно-склеротический 700
смешанно-клеточный 700, 701
с преобладанием лимфоцитов 700, 701
эпидемиология 698
Лимфоматозная цистаденома папиллярная 859, 860
Лимфопения 671
Лимфоплазмоцитарная лимфома 693
Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит 1020
Лимфопоэз 669
Лимфотропные вирусы, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Лимфоцитарная лейкемия 677
крупноклеточная гранулярная 681, 697
хроническая 681, 683–685
Лимфоцитарная лимфома мелкоклеточная 678, 679, 681, 683, 684, 686
Лимфоцитарный гастрит 884
целиакия 903
Лимфоцитарный колит 925
целиакия 903
Лимфоцитарный миокардит 656, 657
Лимфоцитоз 673
внутриэпителиальный при целиакии 903
Лимфоциты, референсные значения у взрослых 670
Лимфоэпителиальная киста шейная 855
Лимфоэпителиома носоглотки 851
Линит пластический 891
Линча синдром 933, 934
Липидурия при нефротическом синдроме 1047
Липиды, атеросклероз 568

Липома
на ножке пищевода 877
сердечная 662
Липопротеины
высокой плотности, холестерин и атеросклероз 565, 568
ишемическая болезнь сердца 566
нарушения при атеросклерозе 568, 570
низкой плотности, холестерин и атеросклероз 565, 568
Лихорадка
долины Сан-Хоакин 817
кишечная
брюшной тиф 906, 910
кампилобактерный энтероколит 907
Ку 811
ревматическая 641
сенная 673, 848
скарлатина, проявления в полости рта 843
Лишай красный плоский, проявления в полости рта 843
Лойса–Дитца синдром, аневризмы 575
Лоханка почечная, уротелиальная карцинома 1095
«Луковичный» склероз
при злокачественной гипертензии 1078
Лучевая терапия
неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
эзофагит 871
Лучевой пневмонит 797
Лучевой энтероколит 900
Лямблиоз 914, 916

М

М-белок
множественная миелома 691, 692
плазмоклеточные неоплазии 689
Магистральные артерии, транспозиция 616, 617
Мазуги нефрит 1036
Мак-Бурнея признак 940
Мак-Бурнея точка 940
Мак-Каллума бляшки 641
Макроглобулинемия Вальденстрема 689, 693
Макрофаги
гломерулярное повреждение 1039
курильщиков 800, 801
скопления при вирусном гепатите 966, 967
с окрашивающимися включениями 674
Макроцитарная анемия 727
Маллори–Вейсса синдром 870
Маллори тельца при алкогольном гепатите 974
Малоиммунный быстропрогрессирующий гломерулонефрит 1045
Мальабсорбция 900–905
абеталипопротеинемия 904, 905
аутоиммунные энтеропатии 901, 904
болезнь Крона 921
кистозный фиброз 901, 902
лактазная недостаточность 901, 904
механизмы 900, 901
тропическая спру 901, 904
целиакия 901–904
Мантийная зона, клетки, лимфома 681, 693, 694
генетика 694
Марантический эндокардит 645
Маргинальная зона, клетки, лимфома 681, 694
Марфана синдром
аневризма 575, 576
пролапс митрального клапана 641
Мастоцитоз системный 709
Мегакариоциты при миелодиспластическом синдроме 707, 708
Мегаколон
врожденный 868, 869
токсический 869, 918, 963
Мегалин 1036
Мегалобластные анемии 743–749
дефицит фолиевой кислоты 744, 747–749
морфология 743, 744
пернициозная 743–747
Мегалобласты, созревание
при миелодиспластическом синдроме 707
Медиа
гипертрофия при легочной гипертензии 805
кровеносных сосудов 554
Медиальный склероз Менкеберга 563
Медиастиноперикардит 661
Медиодегенерация кистозная 576, 578
Медуллярная болезнь почек 1087
Медуллярная губчатая почка 1084, 1087
Медуллярная кистозная болезнь почек (взрослый тип) 1084, 1087
Медь, избыток 981
Межжелудочковая перегородка
гипертрофия 653
дефект 614, 615
тетрада Фалло 616
транспозиция магистральных артерий 616, 617
напоминающая швейцарский сыр 615
разрыв 632
сигмовидная 604
Межпредсердная перегородка, дефект 614, 615
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит 1039, 1043, 1054, 1055
Мезотелиома
брюшины 941
воздействие асбеста 796, 832
злокачественная 832, 833, 941
перитонеальная 834
плевры фиброзная доброкачественная 832
саркоматоидная 833
смешанная 833
эпителиоидная 832–834
Мейенбурга комплексы 988
Меккеля дивертикул 867
Меланотическая пигментация полости рта 843
Мелкокапельная дегенерация гепатоцитов при холестазе 956
Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома 678, 679, 681, 683, 684, 686
Мелкоклеточный рак легкого 820, 821, 823–825, 827, 828
Мембрана
базальная клубочка 1032–1034
утолщение 1035
внутренняя эластическая кровеносных сосудов 554
гиалиновая при остром респираторном дистресс-синдроме 773
наружная эластическая кровеносных сосудов 555
Мембранозная гломерулопатия *см.* Мембранозная нефропатия
Мембранозная нефропатия 1043, 1048–1050
Мембранопролиферативный гломерулонефрит 1039, 1043, 1053–1056
альтернативный путь активации системы комплемента 1039, 1054
вторичный 1056
клинические признаки 1056
морфология 1054–1056
патогенез 1054
первичный 1054
Менетрие болезнь 887
Метаболизм железа 749–751
Метаболическая болезнь печени 977–984
болезнь Вильсона 981, 982
гемохроматоз 978–981
дефицит α_1-антитрипсина 982, 983
неалкогольная жировая 977, 978
холестаз новорожденных 983, 984
Метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца 566
Металлопротеиназа фактора Виллебранда при тромботической микроангиопатии 761
Металлотранспортер 1 двухвалентный 750
Метаплазия
кишечная
аутоиммунный гастрит 883
пищевод Барретта 873
рак желудка 890
хронический гастрит 886
клеток Панета при болезни Крона 921

легкого плоскоклеточная 822
псевдопилорическая
болезнь Крона 921
язвенный колит 923
Метапневмовирус человека 813
Метастазы
в легкое 829, 830
в миокард 663
в печень 1002
рак толстой кишки 937, 938
Метгемоглобин 728
Метилирование островка CpG
при аденокарциноме толстой кишки 936
Метилкобаламин 745, 746
Метилмалоновая кислота
при дефиците витамина B_{12} 746
Механизм Франка–Старлинга 605
Мешковидная аневризма 556, 575, 576
Миастенический синдром Ламберта–Итона, рак легкого 827
Мигрирующий тромбофлебит 590
рак поджелудочной железы 1027
Миелобласты
миелодиспластический синдром 708
при острой миелоидной лейкемии 704, 706
Миелодиспластический синдром 703, 707, 708
мегакариоциты 707, 708
созревание мегалобластов 707
Миелоидная лейкемия
острая 703–707
генетика 704
иммунофенотип 704
классификация 704, 705
клинические признаки 707
морфология 704, 706
патогенез 704
прогноз 707
эпидемиология 704
хроническая 709–711
генетика 709
клинические признаки 710, 711
молекулярный патогенез 710
морфология 710, 711
Миелоидные клетки-предшественники 668, 669
Миелоидные неоплазии 675, 703
миелодиспластические синдромы 703, 707, 708
миелопролиферативные заболевания 703, 709
острая миелоидная лейкемия 703–706
Миелоидные ткани 668
Миелома
множественная 681, 690–692
гломерулярное повреждение 1061
плазмоклеточная 681, 689–692
гломерулярное повреждение 1061
солитарная плазмоцитома 681, 689, 692
«тлеющая» 689, 692
Миеломная нефропатия 691, 1075, 1076
Миелопоэз 669
Миелопролиферативные заболевания 703, 709
генетика 709
истинная полицитемия 709, 711, 712, 756
общие признаки 709
патогенез 709
первичный миелофиброз 709, 713, 714
хроническая миелоидная лейкемия 709–711
эссенциальный тромбоцитоз 709, 713
Миелофиброз первичный 709, 713, 714
Миелофтизная анемия 755
Микобактериальная инфекция, энтероколит 901, 906, 913
Микоз грибовидный 681, 697
глубокий полости рта 842
Микоплазменная пневмония 811
Микотическая аневризма 576
Микроангиопатическая гемолитическая анемия 743
Микроангиопатия тромботическая 761
заболевания почек 1079
Микроорганизмы группы HACEK при эндокардите 644
Микросателлитная нестабильность, рак толстой кишки 934–936
Микроскопический колит 925
Микроскопический полиангиит 585, 586
гломерулярное повреждение 1061
Микросомальный транспортный белок триглицеридов 904
Микрососудистая окклюзия
при серповидно-клеточной анемии 733
Микрососудистое повреждение, отек легких 772
Микрофлора кишечная
при воспалительном заболевании кишечника 920
Микроцитарная анемия гипохромная 727
дефицит железа 751, 752
Микседема сердца 659
Миксома сердца 662
Миксоматозная дегенерация митрального клапана 639, 640
Милроя болезнь 590
Минеральная пыль, заболевания легких 791, 792
Миозин в миокарде 602
Миокард
болезни
амилоидоз 658, 659
гипертиреоз и гипотиреоз 659
кардиотоксичные агенты 657, 658
катехоламины 658
перегрузка железом 658
гибернация 629
гипертрофия, гипертрофическая кардиомиопатия 653, 654
инфаркт 621–633
бессимптомный 630
возбудимость вследствие 631
заболеваемость и факторы риска 621
завершенный 624, 629
клинические признаки 629–631
локализация 623–625
микроскопические особенности 626, 627
морфология 625–628
обратимые и необратимые повреждения 623, 624, 626, 628, 629
окрашивание хлоридом трифенилтетразолия 626, 627
патогенез 622–625
последствия и осложнения 631–633
правый желудочек 632
развитие 625, 626
распространение 627, 628, 632
расширение зоны 629, 632
репарация 627, 628
реперфузия 628–630
субэндокардиальный 625
терапия 631
трансмуральный 622, 625
ишемия *см. также* Ишемическая болезнь, сердца
обратимые или необратимые повреждения 623, 626, 629
окклюзия коронарной артерии 622
последствия 620
причины 619
прогрессирование во времени 623
метастазы 663
некроз, прогрессирование 623, 624, 629
«оглушенный» 628, 629
прекондиционирование 629
разрыв 631, 632
реакция, обструкция коронарных артерий 622, 623
саркомер 602
щелевидные соединения 602
Миокардит 656, 657
гигантоклеточный 657
гиперчувствительности 656, 657
дилатационная кардиомиопатия 652
дифтерийный 656
Лайма 656
лимфоцитарный 656, 657
Миофибриллярная неупорядоченность при гипертрофической кардиомиопатии 654
Миофибробластические опухоли легких воспалительные 829

Миоцитолиз при инфаркте миокарда 627
Митральная регургитация
ишемическая 637
Митральный вальвулит острый ревматоидный 642
Митральный клапан
кальциноз кольца 638–640
миксоматозная дегенерация 639, 640
пролапс 639, 640
поликистозная болезнь почек 1087
синдром Марфана 641
Митральный стеноз 637
ревматический 641, 642
Множественная миелома 681, 690–692
гломерулярное повреждение 1061
Мозг
головной, болезнь Вильсона 981, 982
костный 668–670
пересадка, осложнения со стороны печени 993
Молниеносный гепатит 947, 969
Молочница 842
Монетные столбики
при множественной миеломе 691
Монобласты при острой миелоидной лейкемии 704, 706
Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости 690, 692
Моноклональные антитела, маркеры иммунных клеток 678, 680
Моноклональные иммуноглобулины
гломерулярное повреждение 1061
плазмоклеточные неоплазии 689
Мононуклеоз инфекционный, проявления в полости рта 843
Моноцитарная лейкемия, проявления в полости рта 843
Моноцитоз 673
Моноциты
гломерулярное повреждение 1039
дифференцировка 669
референсные значения у взрослых 670
Мостовидный некроз при вирусном гепатите 967, 968
Мотта клетки, множественная миелома 691
Мочевыводящая система, нарушения изолированные 1033, 1056–1058
Мочевыводящие пути
инфекции 1031, 1065–1067
обструкция 1089, 1090
папиллярный некроз 1073
Мукоцеле
придаточных пазух носа 849
слюнных желез 857
червеобразного отростка 940
Мукоэпидермоидная карцинома 860
Мультикистозная дисплазия почек 1083–1085
Мультифокальный атрофический гастрит 881
Мультиформная эритема, проявления в полости рта 843
Муральный инфаркт кишечника 899
«Мускатная печень» 991
Муцинозная цистаденокарцинома червеобразного отростка 940
Муцинозная цистаденома
поджелудочной железы 1023
червеобразного отростка 940
Муцинозные кистозные опухоли поджелудочной железы 1023
Мышечные артерии 554, 555
Мышцы сердца папиллярные, дисфункция вследствие инфаркта миокарда 632, 633

Н

Наддиафрагмальный дивертикул 869
Надклапанный аортальный стеноз 619
Назальные полипы 849
Накопление железа 978
β-талассемия большая 738
заболевание миокарда 658
наследственный гемохроматоз 979
Наксоса синдром 653
Напряженный пневмоторакс 772
Наружная эластическая мембрана кровеносных сосудов 555
Нарушения сердечного ритма
см. Аритмия
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия 593, 758
Наследственная гипербилирубинемия 954–956
Наследственные генетические факторы, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Наследственный аденоматозный полипоз 928, 933, 934
Наследственный гемохроматоз 978–981
Наследственный неполипозный рак толстой кишки 933, 934
Наследственный нефрит 1057, 1058
Наследственный сфероцитоз 729–731
Натрий, экскреция и кровяное давление 560, 561
Натрийуретические факторы
в регуляции кровяного давления 560
Натрийуретический пептид предсердный 602
Неалкогольная жировая болезнь печени 977, 978
Неалкогольный стеатогепатит 977, 978
Небактериальный тромботический эндокардит 642, 645–647
Неврологические причины гипертензии 560
Невус «земляничный» 591
Невус пламенеющий 593
Недифференцированная лейкемия 709
Недостаточность
диастолическая сердечная 608
с сохранной фракцией выброса 609
дисахаридазная 901, 904
клапана 636, 637
лактазная 901, 904
левожелудочковая 608
печеночная 947, 948
молниеносная 947, 948, 969
острая 947, 948
хроническая 948
почечная 1031
острая 1031
послеродовая 1080
хроническая 1031, 1032
анемия 756
правожелудочковая 609
сердечная 605–610
гипертрофия сердца 606–608
левожелудочковая 608, 609
патогенез 605
правожелудочковая 609, 610
с сохранной фракцией выброса 609
терапия 610
эпидемиология 605
систолическая сердечная 608
функциональная сердца 636, 637
Нейробластома обонятельная 850
Нейропатия периферическая, рак легкого 827
Нейроэндокринная карцинома
желудка 893, 894
легкого 828
Нейтропения 671
Нейтрофилы
гломерулярное повреждение 1040
дифференцировка 669
острый респираторный дистресс-синдром 773, 774
референсные значения у взрослых 670
Нейтрофильный лейкоцитоз 673
Неказеозная гранулема при болезни Крона 921
Некардиальные опухоли, влияние на сердечно-сосудистую систему 663
Некатороз 915
Некроз
гепатоцитов, лекарственно- и токсин-индуцированный 973
кортикальный диффузный 1082
мостовидный при вирусном гепатите 967, 968
папиллярный
анальгетическая нефропатия 1072, 1073
острый пиелонефрит 1067, 1068
причины 1073
печени центролобулярный геморрагический 991
тубулярный острый 1062–1065

ишемический 1062–1064
клинические признаки 1064
морфология 1063
нефротоксический 1062
патогенез 1062
причины 1062
фибриноидный, артериолы при злокачественной гипертензии 1077, 1078
центролобулярный при правожелудочковой недостаточности 609
Некротизирующие заболевания носовой полости и верхних дыхательных путей 849
Некротизирующий артериолит 563
Некротизирующий энтероколит 900
Нематоды, энтероколит 914
Немелкоклеточный рак легкого 820
Неоваскуляризация 556
Неоинтима 558
Неоплазия
В-клеточная
клетки-предшественники 678, 680–683
периферическая 678, 681, 683–696
происхождение 679
NK-клеточная периферическая 678, 681, 696, 697
Т-клеточная
клетки-предшественники 678, 680, 681
периферическая 681, 683, 696
происхождение 678, 679
лимфоидная 675, 677–703
классификация 677, 678
клинические признаки 677
лимфома Ходжкина 678, 698–703
периферическая В-клеточная 678, 683–696
периферическая Т-клеточная и NK-клеточная 678, 696–698
пре-В- и пре-Т-клеточная 678, 680–683
происхождение 678, 679
слизистая оболочка 694
хромосомные транслокации 675, 676
терминология 677, 678
характеристики 678, 679
миелоидная 675, 703
миелодиспластические синдромы 703, 707, 708
миелопролиферативные заболевания 703, 709
острая миелоидная лейкемия 703–706
панкреатическая интраэпителиальная 1024
плазмоклеточная 689–693
пре-В-клеточная 678, 680–682
пре-Т-клеточная 678, 680–682
Неполипозный наследственный рак толстой кишки 933, 934
Непроходимость кишечника 897, 898
Нервная система вегетативная в проводящей системе сердца 603
Неспецифическая интерстициальная пневмония 790
Неспецифический язвенный колит 922
болезнь Крона 917, 918
клинические признаки 921
морфология 922
патогенез 918
эпидемиология 918
Нестабильность микросателлитная, рак толстой кишки 934–936
Нестероидные противовоспалительные средства
нарушения коагуляции 762
нефропатия 1073
Нетромбоцитопеническая пурпура 757
Нефрин 1033, 1035
болезнь минимальных изменений 1050
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1051
Нефрит
волчаночный гломерулонефрит 1059
Мазуги 1036
наследственный 1057, 1058
нефротоксический 1036
тубулоинтерстициальный 1065
вторичный 1065
инфекция мочевыводящих путей 1065
лекарственно- и токсин-индуцированный 1071
острый и хронический 1065
пиелонефрит 1065
рефлюксная нефропатия 1069
Хеймана 1036, 1037
Нефритический синдром 1033, 1042–1045
Нефритический фактор С3 1054
Нефрокальциноз 1074
Нефролитиаз 1031, 1074
гиперурикозурический кальциевый 1091
подагрическая нефропатия 1074
Нефронофтизис 1084, 1088
Нефропатия
IgA 1043, 1056, 1057
аблационная 1053
анальгетическая 1072, 1073
аристолохиевая 1074
ВИЧ-ассоциированная 1053
диабетическая 1060, 1061
морфология 1060
патогенез 1060, 1061
мембранозная 1043, 1048, 1049
миеломная 691, 1075, 1076
подагрическая 1074
полиомавирусная 1069
рефлюксная 1065, 1069–1071, 1077
серповидно-клеточная 1082
уратная 1074
фосфатная острая 1075
Нефросклероз 563
доброкачественный 1076, 1077
злокачественный 1077, 1078
Нефротический синдром 1031, 1032, 1047
болезнь минимальных изменений 1050, 1051
нефропатия
ВИЧ-ассоциированная 1053
мембранозная 1048, 1049
мембранопролиферативный гломерулонефрит 1039, 1043, 1053–1056
патогенез 1048
причины 1047, 1048
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1051, 1052
Нефротоксический нефрит 1036
Нефроцистин 1088
Неходжкинская лимфома 677, 698
лимфома Ходжкина, сравнение 698
стадии 703
Нецирротический портальный фиброз 990
Нижний пищеводный сфинктер, расслабление 870
Нижняя полая вена
синдром 590
тромбоз 992
Низкой плотности липопротеины, холестерин и атеросклероз 565, 568
Новорожденные
ателектаз 771
гемолитическая болезнь 954
гемохроматоз 981
гепатит 983, 984
дефицит α_1-антитрипсина 983
желтуха 954
физиологическая 954
холестаз 983, 984
Нормобласты при гемолитической анемии 728, 729
Нормохромная нормоцитарная анемия 727
Норовирус, гастроэнтерит 913, 914
Норуолк вирус, гастроэнтерит 913, 914
Нос
воспаление 848, 849
заболевания 848–850
злокачественная гранулема 850
нарушения 848–850
Носоглотка
ангиофиброма 850
воспаление 850
заболевания 850, 851
карцинома 851
лимфоэпителиома 851
опухоли 851

О

Облитерирующая гепатокавапатия 992

Облитерирующий тромбангиит 587
Ободочная кишка, ленты 925
Обонятельная нейробластома 850
Обструктивная болезнь легких хроническая 776, 777
Обструктивная уропатия 1089, 1090
Обструктивная эмфизема 780
Обструкция мочевыводящих путей *см.* Обструктивная уропатия
Обтурирующий тромб 621
Общего желчного протока киста 1009
Общий артериальный ствол персистирующий 617
Общий желчный проток, врожденное расширение 1009
Объем клетки средний 727
  референсные значения у взрослых 727
Объем легочной паренхимы, необратимое увеличение 777
Обычная интерстициальная пневмония 788–790
Овальное окно, открытое 615
«Оглушенный» миокард 628, 629
Одонтогенная киста 847
Одонтогенная опухоль 848
Одонтома 848
Одышка
  левожелудочковая недостаточность 608
  пароксизмальная ночная 608
Окклюзия
  коронарной артерии и инфаркт миокарда 622–625
  микрососудистая при серповидно-клеточной анемии 733
Окно овальное открытое 615
Окружающей среды факторы, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Оксид железа, заболевания легких 792
Оксид олова, заболевания легких 792
Оксидантные препараты, дефицит G6PD 732
Оксиданты и антиоксиданты, дисбаланс, эмфизема 778, 779
Олова оксид, заболевания легких 792
Омфалоцеле 867
Онкобелки, неопластическая пролиферация лейкоцитов 676
Онкоген c-MYC
  лимфома Беркитта 686, 688
  неопластическая пролиферация лейкоцитов 676
Онкоцитома почечная 1092
Опеченение
  красное 810, 811
  серое 810
Опухолевые полипы толстой кишки 930–932
Опухолевый рост ткани стелющийся при бронхиолоальвеолярной карциноме 823
Опухоль
  ацинарно-клеточная 861, 862
  брюшины десмопластическая мелкокруглоклеточная 941
  внепеченочная 1000
  гастроинтестинальная стромальная 895, 896
  гломусная 593
  каротидных телец 855, 856
  карциноидная
    бронхиальная 828, 829
    желудка 893–895
    легкого 828, 829
    червеобразного отростка 940
  Клацкина 1000
  легкого 819–830
    in situ 821, 822
    аденокарцинома 823, 824
      предшествующие состояния 824, 825
    бронхиолоальвеолярная карцинома 823, 824
    воздействие асбеста 796
    воспалительная миофибробластическая 829
    вторичные изменения 826
    генетика 820
    гистологическая классификация 821
    загрязнение воздуха 820
    клинические признаки 826, 827
    комбинированная 826
    крупноклеточная 824–826
    курение 819, 820
    мелкоклеточная 820, 821, 823–825
    морфология 821–826
    немелкоклеточная 820, 821
    паранеопластические синдромы 827
    плоскоклеточная 823–825
      предшествующие состояния 822
    предшествующие состояния 821–824
    стадирование 826
    эпидемиология 819
    этиология и патогенез 819–821
  лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
    Helicobacter pylori 892
    желудка 892, 893
    хромосомные транслокации 675
  некардиальная, влияние на сердечно-сосудистую систему 663
  одонтогенная 848
  Панкоста 827
  печени злокачественная 996–1002
    гепатобластома 997
    гепатоцеллюлярная карцинома 997–1000
    метастатическая 1002
    холангиокарцинома 997, 1000–1002
  плевры 831–833
  поджелудочной железы
    внутрипротоковая папиллярно-муцинозная 1023, 1024
    кистозная 1022–1024
      муцинозная 1023
    солидно-псевдопапиллярная 1023
  сердца
    метастатическая 663
    первичная 662, 663
  слюнных желез смешанная 859
  солитарная фиброзная 832
  сосудистые и опухолеподобные образования 591–597
    доброкачественная опухоль 591–594
      бактериальный ангиоматоз 591, 593, 594
      гемангиома 591, 592
      гломангиома 593
      гломусная опухоль 593
      лимфангиома 593
      сосудистые эктазии 593
    злокачественная опухоль 591, 596, 597
      ангиосаркома 596, 597
      гемангиоперицитома 597
    опухоль промежуточной степени злокачественности 591, 594–596
      гемангиоэндотелиома 596
      саркома Капоши 594–596
  средостения 829, 830
  Уортина 859, 860
Органическая пыль, заболевания легких 792
Ормонда болезнь 941
Ортопноэ при левожелудочковой недостаточности 608
Оссифицирующая фиброма периферическая полости рта 840
Остеоартропатия гипертрофическая легочная 827
Остеосклероз при первичном миелофиброзе 714
Острая Т-клеточная лимфобластная лейкемия/лимфома 678–680
Острая жировая дистрофия печени беременных 994, 995
Острая интерстициальная пневмония 773, 775
Острая лимфобластная лейкемия/лимфома 680–683
  иммунофенотип 682
  клинические признаки 683
  молекулярный патогенез 682, 683
  морфология 680, 682
  определение 680
  прогноз 683
  эпидемиология 680
Острая миелоидная лейкемия 703–707
  генетика 704
  иммунофенотип 704

классификация 704–706
клинические признаки 707
морфология 704, 706
патогенез 704
прогноз 707
эпидемиология 704
Острая промиелоцитарная лейкемия 704, 706
Острая фосфатная нефропатия 1075
Острицы 915
Островок CpG, метилирование при аденокарциноме толстой кишки 936
Острое повреждение легких 773–775
клинические признаки 775
морфология 773
патогенез 773–775
Острое повреждение почек 1062–1065
ишемическое 1062–1064
клинические признаки 1064
морфология 1063, 1064
нефротоксическое 1062, 1064
патогенез 1062, 1063
причины 1062
Остроконечная кондилома 938, 939
Острые коронарные синдромы 620, 621
Острый аппендицит 939, 940
гангренозный 940
флегмонозный 940
Острый грудной синдром при серповидно-клеточной анемии 735
Острый респираторный дистресс-синдром 773–775
ассоциированные состояния 773
клинические признаки 775
морфология 773
патогенез 773–775
Острый тубулярный некроз 1062–1065
ишемический 1062–1064
клинические признаки 1064
морфология 1063, 1064
нефротоксический 1062
патогенез 1062, 1063
причины 1062
«Ответ на повреждение» гипотеза, атеросклероз 567
Отек
легких 772
гемодинамический 772
кардиогенный 772
сердечная недостаточность
левожелудочковая 608
правожелудочковая 609
травма микрососудов 772
нефротический синдром 1047
ткань при правожелудочковой недостаточности 609
Отит средний 854
Отключенный сегмент кишки, колит 924, 925
Открытое овальное окно 615
Открытый артериальный проток 614, 615
коарктация аорты 618
Отложения легких цепей болезнь 1075
Отосклероз 854
Отросток
альвеолярный 838
подоцитов малый 1033, 1035
болезнь минимальных изменений 1050, 1051
червеобразный, опухоли 940
Отторжение трансплантата
легкое 818
печень 993
сердце 664
Очаговая узловая гиперплазия печени 995, 996

П

Панкардит при ревматической лихорадке 641
Панколит 922
Панкоста опухоли 827
Панкреатит 1015–1021
алкогольный 1018–1021
аутоиммунный 1020
геморрагический 1017
идиопатический 1016
лимфоплазмоцитарный склерозирующий 1020
наследственный 1016, 1019
определение 1015
острый 1016
клинические признаки 1018
морфология 1016, 1017
некротизирующий 1017
определение 1016
патогенез 1017, 1018
причины 1016
эпидемиология 1016
тропический 1019
хронический 1019
клинические признаки 1020
мальабсорбция и диарея 901
морфология 1020
определение 1019
патогенез 1019, 1020
причины 1019
эпидемиология 1019
Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 1024
Панкреатический проток главный 1014
Панкреобластома 1027
Панцитопения, проявления в полости рта 843
Папиллома
плоскоклеточная гортани 852
плоскоклеточная пищевода 877
придаточных пазух носа инвертированная 850, 851
синоназальная 850, 851
ювенильная гортани 852
Папиллярная аденома почки 1092
Папиллярная карцинома почки 1093
Папиллярная фиброэластома сердца 662
Папиллярная цистаденома лимфоматозная 859, 860
Папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы внутрипротоковая 1023, 1024
Папиллярные мышцы сердца, дисфункция вследствие инфаркта миокарда 632, 633
Папиллярный некроз
анальгетическая нефропатия 1072, 1073
острый пиелонефрит 1067, 1068
причины 1073
Параганглиома 855, 856
Парадоксальная эмболия 613, 622
Паразитарная инфекция печени 970
Паразитарный энтероколит 901, 914–917
Паракортикальная гиперплазия 674
Паранеопластические синдромы, рак легкого 827
Парвовирус B19, эритроцитарная аплазия 755
Паренхима легочная, необратимое увеличение объема 777
Пароксизмальная гемоглобинурия индуцированная холодовыми агглютининами 742, 743
ночная 740, 741
Пароксизмальная ночная одышка при левожелудочковой недостаточности 608
Патерсона–Келли синдром 841, 870
Паукообразная ангиома в связи с печеночной недостаточностью 948
Паукообразная телеангиэктазия 591, 593
Паховая грыжа 897
Певческие узелки 852
Педикулы 1033, 1035
Пейтца–Егерса синдром 928, 929
Пелиоз печени 991
Пемфигоид буллезный, проявления в полости рта 843
Пенистые клетки, атеросклероз 568–570
Пептид натрийуретический предсердный 602
Пептическая язва 885
двенадцатиперстной кишки 885
дивертикул Меккеля 867
Первичная цилиарная дискинезия 786
Первичный билиарный цирроз печени 985, 986
Первичный миелофиброз 709, 713, 714
Первичный склерозирующий холангит 985, 987, 988
Перегородка
атриовентрикулярная, дефект 614, 616

межжелудочковая
гипертрофия 653
дефект 614, 615
тетрада Фалло 616
транспозиция магистральных артерий 616, 617
напоминающая швейцарский сыр 615
разрыв 632
сигмовидная 604
межпредсердная, дефект 614, 615
Передняя нисходящая артерия левая 603
инфаркт миокарда 623–625
Перемежающаяся хромота 573
Переохлаждение общее 848
Периампулярная карцинома печени 1000
Периапикальная гранулема 847
Периапикальная киста 847
Периваскулярный амилоидоз 758
Перикард, болезни 659–661
ассоциированные с ревматическими заболеваниями 661
гемоперикард 659
перикардиальный выпот 659
перикардит 659–661
Перикардиальная полость
при правожелудочковой недостаточности 609
Перикардиальный выпот 659
Перикардит 659–661
адгезивный 661
геморрагический 661
гнойный 660
инфаркт миокарда 632
казеозный 661
констриктивный 661
медиастино- 661
мио- 660
острый 660
причины 659, 660
серозно-фибринозный 660
серозный 660
фибринозный 632, 660, 661
хронический 661
Перинефральный абсцесс 1068
Периодонтальные связки 838
Периодонтит 839
Перитонеальные инфекции 941
Перитонеальные кисты 941
Перитонеальные мезотелиомы 834
Перитонит 941
асептический 940
бактериальный 941
спонтанный 941
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная 681, 696
Периферическая гигантоклеточная гранулема полости рта 840
Периферическая нейропатия, рак легкого 827
Периферическая оссифицирующая фиброма полости рта 840
Периферические В-клеточные неоплазии 678, 681, 683
Периферические NK-клеточные неоплазии 678, 681, 696, 697
Периферические Т-клеточные неоплазии 678, 681, 696, 697
Периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление 559, 561
Пернициозная анемия 743–747
аутоиммунный гастрит 882–884
Персистирующий общий артериальный ствол 617
Перстневидные клетки, карцинома желудка 890, 891
Печеночная вена терминальная 946
Печеночная недостаточность 947, 948
молниеносная 947, 948, 969
острая 947, 948
хроническая 948
Печеночный ацинус 946
Печеночный запах 948
Печень
абсцесс 970, 971
амебный 916
аденома 996, 997
ангиосаркома 597, 997
болезни 946–1002
алкогольная 973–977
клинические признаки 976, 977
морфология 973–975
патогенез 975, 976
эпидемиология 973
аутоиммунный гепатит 970–972
веноокклюзионная 992
во время беременности 994, 995
гепатоцеллюлярная при анемии 756
желтуха 948, 952–956
желчных протоков внутрипеченочных 984–989
аномалии 988, 989
билиарный цирроз печени
вторичный 985, 986
первичный 985–987
первичный склерозирующий холангит 985, 987, 988
поликистозная болезнь печени 988, 989
жировая
алкогольная 973–977
во время беременности 994
неалкогольная 977, 978
инфекционные 957–972
бактериальные, паразитарные и гельминтные 970, 971
вирусный гепатит 957–970
вирус гепатита A 957–959
вирус гепатита B 958, 959
вирус гепатита C 958, 962
вирус гепатита D 958, 964
вирус гепатита E 958, 964
вирус гепатита G 965
ВИЧ-инфекция 966
клинико-патологические синдромы 965
клиническое течение 969
молниеносный 947, 969
морфология 966
носительство 966
острый 965–967
хронический 965–968
лабораторная диагностика 947
лекарственно- и токсин-индуцированные 972–977
метаболические 977–984
болезнь Вильсона 981, 982
гемохроматоз 978–981
дефицит α_1-антитрипсина 982, 983
неалкогольная жировая 977, 978
холестаз новорожденных 983, 984
неалкогольная жировая 977, 978
нефропатия IgA 1056
общие признаки 946–957
поликистозная 988, 989
поликистозная болезнь почек 1087
портальная гипертензия 950–952
терминальная стадия 947, 948
узловая гиперплазия 995, 996
узловые образования и опухоли
доброкачественные 996
гепатоцеллюлярная аденома 996, 997
кавернозная гемангиома 996
злокачественные 996–1002
гепатобластома 997
карцинома
гепатоцеллюлярная 997–1000
периампулярная 1000
холангиокарцинома 997, 1000–1002
метастатические 1002
холестаз 956, 957
центролобулярный геморрагический некроз 991
цирроз 949, 950
клинические признаки 976, 977
морфология 973–975
патогенез 975, 976
эпидемиология 973
ворота 946
гельминтоз 970
гемангиома кавернозная 996
гематома при эклампсии 994
гепатоз жировой, потребление алкоголя 973–974
гиперплазия узловая 995, 996
гранулемы лекарственно- и токсин-индуцированные 973
долька 946
застой венозный 991
звездчатые клетки 946
инфаркт 989, 990
кисты 988, 989

метастазы 1002
«мускатная» 991
нарушения кровообращения 989–993
нарушение внутрипеченочного кровотока 990–992
венозный застой и центролобулярный некроз 991
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 991
пелиоз 991
серповидно-клеточная анемия 991
нарушение притока крови к печени 989, 990
нарушения в печеночной артерии 989, 990
обструкция и тромбоз воротной вены 990
нарушение оттока крови от печени 992, 993
синдром обструкции синусоидов 992, 993
тромбоз печеночных вен и нижней полой вены 992, 993
недостаточность 947–949
молниеносная 947, 969
острая 947, 948
хроническая 948
некроз при болезни Вильсона 982
новообразования, лекарственно- и токсин-индуцированные 973
пелиоз 991
повреждение
лекарственно- и токсин-индуцированное 972, 973
типы 947
правожелудочковая недостаточность 609
разрыв при эклампсии 994
саркоидоз 798
строение 946
трансплантация, осложнения 993, 994
тромбоз печеночной вены 992
фиброз 949, 950
врожденный 988, 1087
лекарственно- и токсин-индуцированный 973
цирроз
Лаэннека 975
первичный билиарный 985, 986
энцефалопатия 948
Пигментация полости рта меланотическая 843
Пигментные камни 1003–1005
Пиелонефрит 1065
инфекция мочевыводящих путей 1065, 1066
ксантогранулематозный 1070
острый 1065, 1067, 1068
хронический 1065, 1069, 1070
Пилефлебит 718
Пилоростеноз 868
Пиогенная гранулема 592
полости рта 839
Пионефроз 1068
Пищевод 869–877
агенезия 866
атрезия 866
ахалазия 870
Барретта 873, 874
бокаловидные клетки 873, 874
дисплазия 873, 874
метаплазия 873, 874
варикозное расширение вен 874, 875
кольца 870
кровавая рвота 870, 871
моторика 869
непроходимость 869
опухоли 875–877
аденокарцинома 875, 876
пищевод Барретта 873
доброкачественные 877
плоскоклеточная карцинома 876, 877
редкие гистологические типы 877
перегородка слизистой оболочки 870
полипы фиброваскулярные 877
псевдоопухоли воспалительные 887
разрыв 870
спазм диффузный 869
стеноз 869
строение 869
Щелкунчика 869
эзофагит 871–873
лекарственно-индуцированный 871
разрыв пищевода 870, 871
рефлюкс-эзофагит 872
химический и инфекционный 871
эозинофильный 872, 873
эктопия 867
Пищеводное отверстие диафрагмы, грыжа 872
Пищеводный сфинктер нижний, расслабление 870
Плазмобласты при множественной миеломе 691
Плазмоклеточная дискразия, гломерулярное повреждение 1061
Плазмоклеточная лейкемия 691
Плазмоклеточная миелома 681, 689–692
гломерулярное повреждение 1061
Плазмоклеточные неоплазии 689–693
Плазмоцитома 681, 689, 692
солитарная 678, 681, 689, 692
Пламенеющий невус 593
Пламмера–Винсона синдром 752, 841, 876
Пластинчатые тельца 770
Пластический линит 891
Плевра, болезни 830
опухоли 831–833
плевральный выпот 830
пневмоторакс 831
Плевральная полость при правожелудочковой недостаточности 609
Плевральные бляшки асбестовые 795, 796
Плевральный выпот 830
воспалительный 830
невоспалительный 831
правожелудочковая недостаточность 609
Плеврит 810, 830
Плексиформные структуры при легочной гипертензии 805
Плеоморфная аденома слюнных желез 858, 859
Плоская зубчатая аденома толстой кишки 931–933
Плоский лишай красный, проявления в полости рта 843
Плоский полип толстой кишки 926
Плоскоклеточная дисплазия
легкого 822
пищевода 877
Плоскоклеточная карцинома
головы и шеи 845–847
гортани 852
легкого 823
предшествующие состояния 822
пищевода 876
полости рта 845
Плоскоклеточная метаплазия легкого 822
Плоскоклеточная папиллома
гортани 852
пищевода 877
Плюрипотентность кроветворных стволовых клеток 668
Пневмококковая пневмония 808
Пневмокониоз 791–796
определение 791
патогенез 791
работников угольной промышленности 792, 793
связанный с асбестом 792, 795, 796
силикоз 792–794
Пневмонит
волчаночный 791
гиперчувствительности 799
органическая пыль 792
лучевой 797
Пневмония
аспирационная 808, 814
бактериальная 808–811
бронхопневмония 808–810
Haemophilus influenzae 808
Klebsiella pneumoniae 809
Legionella pneumophila 809, 810
Moraxella catarrhalis 809
Mycoplasma pneumoniae 811
Pseudomonas aeruginosa 809
Staphylococcus aureus 809
Streptococcus pneumoniae 808
вирусная 811–813
долевая 809
осложнения 810

внебольничная 808–814
атипичная 808, 811–813
бактериальная 808–810
хроническая 808, 815
внутрибольничная 808, 814
долевая 809, 810
иммуносупрессия 808, 817
интерстициальная
десквамативная 800
неспецифическая 790
обычная 788–790
острая 773, 775
классификация 807, 808
криптогенная организующаяся 788, 790, 791
микоплазменная 811
некротизирующая 808, 814, 815
организующаяся с облитерирующим бронхиолитом 790, 791
патогенез 807
пневмококковая 808
хроническая 808, 815, 816
вызванная *Blastomyces dermatitidis* 816
вызванная *Histoplasma capsulatum* 815, 816
эозинофильная
идиопатическая хроническая 800
острая 799
Пневмоторакс 772, 831
напряженный 772
спонтанный идиопатический 831
Пневмоциты 770
Поверхностный антиген вируса гепатита В 960, 961
Пограничный гепатит 968
Подагрическая нефропатия 1031, 1074
Поддерживающие клетки, опухоль каротидных телец 856
Поджелудочная железа *см.* Железа поджелудочная
Подклапанный аортальный стеноз 619
Подковообразная почка 1083
Подкожно-жировая ткань
при правожелудочковой недостаточности 609
Подострый инфекционный эндокардит 644
Подоцин
болезнь минимальных изменений 1050
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1051, 1053
Подоциты 1033, 1034
болезнь минимальных изменений 1050, 1051
«Ползучий жир» при болезни Крона 920, 921
Полиангиит микроскопический 585, 586
гломерулярное повреждение 1061
Полиартериит узелковый 584
Поликистозная болезнь печени 988, 989
поликистозная болезнь почек 1087
Поликистозная болезнь почек
взрослый тип 1084–1087
детский тип 1084, 1087
Полиморфный ретикулез 850
Полиморфный ретикулоэндотелиоз 850
Полиомавирусная нефропатия 1069
Полип
воспалительный
желудка 887, 888
желчного пузыря 1009
пищевода 877
прямой кишки 926, 927
голосовые связки 852
желудка 888
воспалительные и гиперпластические 887–889
фундальных желез 887, 889
назальный 849
пищевода 877
толстой кишки 926, 928
воспалительный 926, 927
гамартоматозный 927–930
гиперпластический 930
на ножке 926
наследственный аденоматозный полипоз 928, 933, 934
опухолевый 930–932
плоский 926, 931
ретенционный 927
синдром
Баннаян–Рувалкаба–Рилей 928–930
Коудена 928–930
Кронкайта–Канада 928, 930
Пейтца–Егерса 928, 929
туберозный склероз 928
ювенильный 927–929
фундальных желез 887, 889
Полипоз толстой кишки
наследственный аденоматозный 928, 933, 934
ювенильный 927–929
Полицистин-1 1085
Полицистин-2 1085
Полицитемия 756
абсолютная 756
вторичная 756
истинная 709, 711, 712, 756
определение 756
относительная 756
патофизиологическая классификация 756
первичная 756
Полногеномные ассоциации, исследования, воспалительная болезнь кишечника 919
Полностью-*транс*-ретиноевая кислота, острая миелоидная лейкемия 706, 707
Положительно заряженные белки при стрептококковом постинфекционном гломерулонефрите 1042
Полость
брюшная 940
воспаление 940
инфекция 941
кисты 941
опухоли 941
правожелудочковая недостаточность 609
склерозирующий ретроперитонит 941
перикардиальная при правожелудочковой недостаточности 609
плевральная при правожелудочковой недостаточности 609
рта
воспалительные реактивные опухолеподобные образования 839
афтозные язвы 840
глоссит 841
фибропролиферативные поражения 839, 840
заболевания 838–848
воспалительные реактивные опухолеподобные образования 839
афтозные язвы 840
глоссит 841
фибропролиферативные поражения 839, 840
зубов и поддерживающих структур 838
гингивит 839
кариес 838
периодонтит 839
инфекция 841
вирус простого герпеса 841
глубокий микоз 842
кандидоз полости рта 842
одонтогенные кисты и опухоли 847, 848
опухоли и предшествующие состояния 842
лейкоплакия и эритроплакия 842
плоскоклеточная карцинома 845, 846
системные 842, 843
волосатая лейкоплакия 842
кандидоз 842
микозы глубокие 842
пигментация меланотическая 843
фибропролиферативные поражения 839, 840
Полосы пересокращения после инфаркта миокарда 628
Полулуния, формирование 1035
Полулунные клапаны 603
Порок сердца врожденный 610–619
клинические признаки 613
обструктивный 618
коарктация аорты 618
стеноз и атрезия аорты 619

легочной артерии 618
развитие сердца 611
синего типа 613
частота 610
шунтирование
артериовенозное 614–616
дефект перегородки
атриовентрикулярной 614, 616
межжелудочковой 614, 615
межпредсердной 614, 615
открытое овальное окно 615
открытый артериальный проток 614–616
веноартериальное 613, 616–618
атрезия трикуспидального клапана 617
персистирующий общий артериальный ствол 617
тетрада Фалло 616, 617
тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
транспозиция магистральных артерий 616, 617
этиология и патогенез 612
Портальная гипертензия 950, 951
идиопатическая 990
правожелудочковая недостаточность 609
Портальные тракты 946
вирусный гепатит 966
первичный билиарный цирроз печени 986
Портальный фиброз нецирротический 990
Поры Кона 770
обструктивная эмфизема 780
Постинфекционный гломерулонефрит 1043, 1045
Посткапиллярные венулы 554, 555
Почечная лоханка, уротелиальная карцинома 1095
Почечная недостаточность 1031
острая 1031
послеродовая 1080
хроническая 756, 1031, 1032
Почечная онкоцитома 1092
Почечно-клеточная карцинома 1092–1095
гипоксия-индуцибельный фактор 1 1093
классификация 1093
клинические признаки 1094
метастазы в легком 830
морфология 1094
наследственные формы 1092, 1093
фактор роста гепатоцитов 1094
эпидемиология 1092
Почечные артерии
гипоплазия 1083
стеноз 1078, 1079
фиброзно-мышечная дисплазия 1078, 1079
Почечный резерв, снижение 1031
Почка
агенезия 1083
ангиомиолипома 1092
болезнь 1029–1098
атеросклеротическая ишемическая 1081
атероэмболическая 1081
врожденные аномалии 1082
агенезия 1083
гипоплазия 1083
мультикистозная дисплазия 1083–1085
подковообразная почка 1083
эктопия 1083
гломерулярная 1031–1061
амилоидоз 1061
болезнь минимальных изменений 1043, 1050, 1051
болезнь отложения легких цепей 1061
болезнь плотного осадка 1043, 1054–1056
болезнь тонких базальных мембран 1058
гистологические нарушения 1033
гломерулонефрит
ассоциированный с инфекционным эндокардитом 1060
быстропрогрессирующий 1030, 1032, 1033, 1043, 1045–1047, 1058, 1060
волчаночный 1059
мембранопролиферативный 1039, 1043, 1053–1056
острый пролиферативный 1042–1045
постинфекционный 1043, 1045
стрептококковый 1042–1044
фибриллярный 1061
хронический 1043, 1058, 1059
гломерулопатия
иммунотактоидная 1061
мембранозная нефропатия 1043, 1048–1050
гранулематоз Вегенера 1061
дискразия плазмоклеточная 1061
изолированные нарушения мочевыводящей системы 1033, 1056–1058
клинические проявления 1032–1035
механизмы прогрессирования 1041, 1042
микроскопический полиангиит 1061
множественная миелома 1061
наследственная 1032
нефропатия
IgA 1043, 1056–1058
ВИЧ-ассоциированная 1053
диабетическая 1060, 1061
патогенез 1035–1041
первичная 1032
пурпура Шенлейна–Геноха 1059, 1060
синдром
Альпорта 1057, 1058
Гудпасчера 1043, 1061
нефритический 1033, 1042–1045
нефротический 1033, 1047–1056
системные заболевания 1032, 1059–1061
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1041–1043, 1051–1053
эссенциальная смешанная криоглобулинемия 1061
кистозная 1083, 1084
медуллярная (взрослый тип) 1084, 1087, 1088
медуллярная губчатая почка 1084, 1087
нефронофтизис 1084, 1087, 1088
обструктивная уропатия 1089, 1090
поликистозная
взрослый тип 1084–1087
детский тип 1084, 1087
приобретенная 1084, 1088
простая киста 1084, 1089
клинические проявления 1030, 1031
медуллярная кистозная (взрослый тип) 1084, 1087, 1088
опухоли 1092–1096
доброкачественные 1092
ангиомиолипома 1092
онкоцитома 1092
папиллярная аденома 1092
злокачественные 1092–1096
почечно-клеточная карцинома 1092–1095
уротелиальная карцинома лоханки 1095
сосудистая 1076–1082
атеросклеротическая ишемическая 1081
атероэмболическая 1081
диффузный кортикальный некроз 1082
инфаркт 1082
нефросклероз
доброкачественный 1076
злокачественный 1077
серповидно-клеточная нефропатия 1082
стеноз почечной артерии 1078, 1079
тромботическая микроангиопатия 1079
тубулоинтерстициальная 1061–1076

гиперкальциемия и нефрокальциноз 1074
клинические признаки 1064
нефрит 1065
вторичный 1065
инфекция мочевыводящих путей 1065
лекарственно- и токсин-индуцированный 1071
острый и хронический 1065
пиелонефрит 1065
рефлюксная нефропатия 1069
нефропатия
миеломная 1075
острая фосфатная 1075
уратная 1074
острая 1062
уролитиаз 1090
экстраренальные новообразования 1075
эпидемиология 1030
дисплазия мультикистозная 1083–1085
камни 1030, 1031, 1090–1092
карцинома хромофобная 1094
кисты 1084, 1089
левожелудочковая недостаточность 610
медуллярная губчатая 1084, 1087
миеломная 691, 1075, 1076
повреждение острое 1062–1065
клинические признаки 1064
морфология 1063, 1064
нефротоксическое 1062–1064
патогенез 1062, 1063
причины 1062
подковообразная 1083
регуляция кровяного давления 560, 561
эктопия 1083
Правая коронарная артерия при инфаркте миокарда 624–626
Правая ножка пучка Гиса 603
Правожелудочковая дисплазия аритмогенная 653
Правожелудочковая кардиомиопатия аритмогенная 653
Правожелудочковая недостаточность 609
Правый желудочек, инфаркт 632
Пре-В-клеточные неоплазии 678, 680–682
Предсердия, фибрилляция при левожелудочковой недостаточности 608
Предсердная миксома 662
Предсердные гранулы специфические 602
Предсердный натрийуретический пептид 602
Прекондиционирование миокарда 629
Препараты
токсичность, агранулоцитоз 671
оксидантные, дефицит G6PD 732
Пренатальная азотемия при левожелудочковой недостаточности 608
Пре-Т-клеточные неоплазии 678, 680–682
Преэклампсия, ассоциированные заболевания печени 994
Придаточные пазухи носа, инвертированные папилломы 850, 851
Признак
Мак-Бурнея 940
серповидно-клеточности 732
Хомана 590
Принцметала стенокардия 621
Пристеночный тромб 621
инфаркт миокарда 632
Проба Цанка 841
Пробки желчные 956, 957
Проводящая система сердца 603, 605
Проглоттиды 915
Прогрессирующий массивный фиброз при пневмокониозе работников угольной промышленности 793
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 956
Продукция антител селезенкой 717
Проктит язвенный 922, 923
Проктосигмоидит язвенный 923
Пролапс митрального клапана 639–641
поликистозная болезнь почек 1087
синдром Марфана 641
Пролимфоциты при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме 685
Пролиферативный рестеноз 598
Пролиферации центры при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме 683
Пролиферация гладкомышечных клеток при атеросклерозе 569, 570
Промиелоцитарная лейкемия острая 704, 706
Промышленные загрязнения, рак легкого 820
Пространство Диссе 946, 949, 950, 952
Протеазы и антипротеазы, дисбаланс, гипотеза 778
Протезирование
клапана
осложнения 647, 648
эндокардит 644
сосудов 598, 599
Протеиноз альвеолярный легочный 801, 802
Протеинурия
Бенс-Джонса
миеломная нефропатия 1075
множественная миелома 691
бессимптомная 1031
нефротический синдром 1047
Проток
артериальный открытый 614–616
коарктация аорты 618
вирсунгов 1014
желчный
аномалии 988, 989
атрезия 1008
внепеченочный, патология 1007
атрезия 1008
киста 1009
холедохолитиаз и восходящий холангит 1007
гамартомы 988
реактивные изменения при вирусном гепатите 968
синдром Алажиля 989
терминальный 946
панкреатический главный 1014
санториниев 1014
Проточки желчные 946
реакция при молниеносном гепатите 969
Протромбиновое время 757
Профессиональная астма 782
Прямая кишка, язва одиночная 926, 927
Псевдоаневризма 575
Псевдокисты поджелудочной железы 1021, 1022
Псевдоклетки Пельгера–Хюэта при миелодиспластическом синдроме 708
Псевдомембранозный колит 906, 911, 912
Псевдомиксома брюшины 942
Псевдоопухоли пищевода воспалительные 887
Псевдопилорическая метаплазия болезнь Крона 921
язвенный колит 923
Псевдоподагра, гемохроматоз 980
Псевдополипы при язвенном колите 922, 923
Птичий грипп 812
Птичий помет, заболевания легких 792
Пузырчатка, проявления в полости рта 843
Пузырь желчный
аденомиоз 1009
водянка 1007
воспалительные полипы 1009
карцинома 1009, 1010
фарфоровый 1007
эмпиема 1005
Пульпа 838
Пульса отсутствие, болезнь 583, 584
Пульсирующая гематома 575
Пуркинье волокна 603
Пурпура
нетромбоцитопеническая 757
тромбоцитопеническая
иммунная
острая 760

хроническая 759
тромботическая микроангиопатия 761
заболевания почек 1079
Шенлейна–Геноха 758
почки 1059, 1060
Путь
APC/β-катенин при раке толстой кишки 935, 936
активации системы комплемента альтернативный при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1039, 1054
Пучок Гиса 603, 631
Пыль красного кедра, заболевания легких 792

Р

Рабдомиома 663
Радиационно-индуцированные заболевания легких 797
Радон, рак легкого 820
Разрыв
пищевода 870
сердца, синдромы 631, 632
Рак *см. также* Карцинома
легкого
мелкоклеточный 820, 821, 823–825, 827, 828
немелкоклеточный 820, 821
толстой кишки
аденокарцинома 934–938
диета 934
клинические признаки 937
метастазы 938
морфология 936, 937
патогенез 935, 936
профилактика 934, 935
стадирование 937, 938
эпидемиология 934, 935
внутрислизистая карцинома 932
диета 934
наследственный аденоматозный полипоз 933, 934
наследственный неполипозный 933, 934
Рандю–Вебера–Ослера синдром 591, 593, 758, 843
проявления в полости рта 843
Ранула слюнных желез 857
Расслоение артерий 574, 575
аорта 577–579
Рвота кровавая при поражении пищевода 870, 871
Реактивная гастропатия 884
Реакция
иммунная слабой выраженности при микроскопическом полиангиите 586
лейкемоидная 673
рак легкого 827
лекарственная, нарушения коагуляции 757, 758
Ревматическая болезнь сердца 641
Ревматическая лихорадка 641
Ревматические заболевания, ассоциированные с болезнью сердца 661
Ревматоидный артрит
ассоциированный с болезнью сердца 661
поражение легких 791
Ревматоидный вальвулит 661
Ревматоидный васкулит 588
Регенеративная узловая гиперплазия печени 995
Регургитация 637
Резерв почечный, снижение 1031
Резорбционный ателектаз 771
Рейно феномен 588
Рейтера синдром и шигеллез 906, 908, 909
Ремоделирование
дыхательных путей при астме 786
желудочков 605, 633
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, регуляция кровяного давления 558, 560
Рентгенография, тень, похожая на монету 829
Реперфузионные повреждения 628
Реперфузия при инфаркте миокарда 628
Респираторные бронхиолы 770
Респираторный бронхиолит 800
Респираторный дистресс-синдром острый 773–775
ассоциированные состояния 773
клинические признаки 775
морфология 773
патогенез 773–775
Рестеноз пролиферативный 598
Рестриктивная кардиомиопатия 649, 655, 656
Ретенционный полип толстой кишки 927
Ретикулез полиморфный 850
Ретикулоцитоз 727
гемолитическая анемия 728–743
Ретикулоциты, референсные значения у взрослых 727
Ретикулоэндотелиоз полиморфный 850
Ретикулярная гиперплазия 675
Ретиноевая кислота, рецептор α при острой миелоидной лейкемии 706
Ретроградный илеит 923
Ретроградный транспорт холерного токсина 905, 907
Ретроперитонеальный фиброз идиопатический 941
Ретроперитонит склерозирующий 941
Рефлюкс везикоуретральный 1065–1070, 1089
Рефлюксная болезнь гастроэзофагеальная
пищевод Барретта 873
рефлюкс-эзофагит 872, 873
Рефлюксная нефропатия 1065, 1069–1071, 1077
Рефлюкс-эзофагит 872
Рецептор
α ретиноевой кислоты при острой миелоидной лейкемии 706
скавенджер, атеросклероз 568, 570
трансферрина 2 978, 979
Рецидивирующий стоматит герпетический 841
Рида индекс при хроническом бронхите 781
Рид–Штернберга клетки 698–703
Ринит
аллергический 848
инфекционный 848
хронический 849
Рихтера синдром 685
Роды, кардиомиопатия 653
Розеолы брюшнотифозные 910
Рокитанского–Ашоффа синусы 1007
Рот, заболевания *см.* Полость, рта, заболевания
Ротавирус, гастроэнтерит 913
Ротора синдром 954
Рубцовая оболочка перикарда 661
Русселя тельца
лимфоплазмоцитарная лимфома 693
множественная миелома 691

С

Сальмонеллез 906, 909
Самообновление кроветворных стволовых клеток 668
Санториниев проток 1014
Саркоидоз 797
поражение мышц 798
Саркома
Капоши 594
ассоциированная с трансплантацией 594
ассоциированная со СПИДом 594
герпес-вирусная 594–596, 677
клинические признаки 596
лимфаденопатическая 594
морфология 595
патогенез 595
хроническая 594
сердца 663
Саркоматоидная мезотелиома 833
Саркомер миокарда 602
Сахарный диабет
атеросклероз 557
папиллярный некроз 1073
Свертывание диссеминированное внутрисосудистое 766–768
нарушения внутрипеченочного кровотока 991
Светлоклеточная карцинома почек 1093, 1095
Связки периодонтальные 838
Сегмент кишки отключенный, колит 924, 925

Сегментарные поражения при болезни Крона 917, 918
Сегментарный гломерулосклероз фокальный 1041–1043, 1051–1053
аблационная нефропатия 1053
аутосомно-рецессивный 1053
идиопатический 1051
классификация 1051
клинические признаки 1053
механизмы прогрессирования 1041, 1042
морфология 1052
патогенез 1051–1053
хронический пиелонефрит 1070
Сезари синдром 678, 681, 697
Секвестр
интралобарный 771
экстралобарный 771
Секвестрационный криз
при серповидно-клеточной анемии 735
Секвестрация легочная 771
Селезенка 716
врожденные аномалии 719
дополнительная 719
отсутствие 717, 719
инфаркт 718
серповидно-клеточная анемия 734
красная пульпа 716
недостаточность 717
неоплазии 718
продукция антител 717
разрыв 719
саркоидоз 798
строение 716
тяжи 716, 717
функции 717
хроническая миелоидная лейкемия 709
Семейная гематурия доброкачественная 1057
Семейство хитиназ млекопитающих при астме 785
Сенильный амилоидоз сердца 658
Сенная лихорадка 673, 848
Септикопиемический абсцесс легких 814
Септицемия синегнойная 809
Септическая легочная эмболия 814
Септический инфаркт
инфекционный эндокардит 643
легочный 803
Сердечная недостаточность 605–610
гипертрофия сердца 606–608
диастолическая с сохранной фракцией выброса 609
левожелудочковая 608, 609
патогенез 605
правожелудочковая 609, 610
терапия 610
хроническая 605–610
гипертрофия сердца 606
левожелудочковая 608
лечение 610
патогенез 605
правожелудочковая 609, 610
эпидемиология 605
эпидемиология 605
Сердечная смерть внезапная 620, 633
Сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия 560
Сердечные клапаны 602, 603
болезнь 636–648
кальциноз 637, 638
карциноидная 646, 647
причины 637
пролапс митрального клапана 639–641
ревматическая 641–643
эндокардит
инфекционный 643–645
Либмана–Сакса 642, 645, 646
небактериальный тромботический 642, 645–647
возрастные изменения 604
искусственные, осложнения 647, 648
Сердечный выброс и артериальное давление 559–562
Сердечный склероз печени
геморрагический центролобулярный некроз 991
правожелудочковая недостаточность 609
Сердце 601–664
артериопатия при трансплантации органов и тканей 664
болезнь
врожденная 610–614
клинические признаки 613, 614
обструктивная 618
коарктация аорты 618
стеноз и атрезия
аорты 619
легочной артерии 618
развитие сердца 611, 612
синего типа 613
частота 610
этиология и патогенез 612, 613
шунтирование
артериовенозное 614–616
дефект перегородки
атриовентрикулярной 614, 616
межжелудочковой 614, 615
межпредсердной 614, 615
открытое овальное окно 615
открытый артериальный проток 614–616
веноартериальное 613, 616–618
атрезия трикуспидального клапана 617
персистирующий общий артериальный ствол 617
тетрада Фалло 616, 617
тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
транспозиция магистральных артерий 616, 617
гипертоническая 635, 636
легочная 635, 636
системная 635, 636
ишемическая 563–567, 619–635
внезапная сердечная смерть 620, 634, 635
инфаркт миокарда 621–633
бессимптомный 630
заболеваемость и факторы риска 621
завершенный 624, 629
клинические признаки 629–631
локализация 623–625
микроскопические особенности 626, 627
морфологические изменения 621–623, 626, 629
морфология 625–628
окрашивание хлоридом трифенилтетразолия 626, 627
патогенез 622–625
последствия и осложнения 631–633
правый желудочек 632
развитие 625, 626
распространение 627, 628, 632
расширение зоны 629, 632
репарация 627, 628
реперфузия 628–630
субэндокардиальный 625
терапия 631
трансмуральный 622, 625
патогенез 620, 621
стенокардия 619–621
хроническая 621, 633
эпидемиология 619, 620
кардиомиопатия 648
алкоголь 652
амилоидоз 658, 659
аритмогенная правожелудочковая 653
ассоциированные состояния 650
беременности 653
вторичная 649
гипертиреоз 659
гипертрофическая 653–655
виды и причины 649
клинические признаки 655
морфология 654
патогенез 651, 652, 654, 655
схематическое представление 649
гипотиреоз 659
дилатационная 650–653
виды и причины 649
клинические признаки 653
морфология 650, 651
патогенез 650–653
схематическое представление 649

сцепленная с Х-хромосомой 650
ишемическая 621, 633
кардиотоксичные агенты 657
катехоламины 658
миокардит 656, 657
первичная 649
перегрузка железом 658, 659
рестриктивная 649, 655, 656
карциноидная 646, 647
клапанов 636–648
искусственных, осложнения 647, 648
кальциноз 637, 638
карциноидная болезнь 646, 647
причины 637
пролапс митрального клапана 639–641
ревматическая болезнь 641–643
эндокардит
инфекционный 643–645
Либмана–Сакса 642, 645, 646
небактериальный тромботический 642, 645–647
общие вопросы патофизиологии 604, 605
опухоли 661–663
влияние опухолей другой локализации 663
первичные сердечные 662, 663
перикарда 659–661
ассоциированные с ревматическими заболеваниями 661
гемоперикард 659
перикардиальный выпот 659
перикардит 659–661
ревматические 641–643
эпидемиология 602
влияние опухолей другой локализации 663
возрастные изменения 604
гипертрофия 602, 605–608
левого желудочка 606
перегрузка давлением 606
перегрузка объемом 607
прогрессирование сердечной недостаточности 606–608
физиологическая 608
гипоплазия 614
дилатация 602
клапаны 602, 603
возрастные изменения 604
искусственные, осложнения 647, 648
микседема 659
миксома 662
наследственный гемохроматоз 980
опухоли 661–663
влияние опухолей другой локализации 663
метастатические 663
первичные 662, 663
отделы и их развитие 610, 611
проводящая система 603
система коронарного кровообращения 603
строение и специализация структур 602, 603
тампонада 659
трансплантация 663, 664
фиброэластома папиллярная 662
шунтирование *см.* Шунтирование сердца
Сердцевинный белок 960
Сериновые протеазы типа Kazal 1, ингибитор 1015
Серое опеченение 810
Серозная цистаденома поджелудочной железы 1022
Серпентин 795
Серповидно-клеточная анемия 732
диагностика 736
клинические признаки 734
морфология 734
папиллярный некроз 1073
патогенез 732
прогноз 736
эпидемиология 732
Серповидно-клеточная нефропатия 1082
Серповидно-клеточности признак 732
Серповидно-клеточный криз в печени 991
Серы диоксид, заболевания легких 782, 792
Сиаладенит 857
Сиалолитиаз 857
Сигмовидная межжелудочковая перегородка 604
Сиденгама хорея при ревматической лихорадке 643
Сидеробласты кольцевидные при миелодиспластическом синдроме 707, 708
Силикоз 792
Симптом апельсиновой корки 590
Синдром
HELLP 994
IPEX 904
Алажиля 984, 989
Альпорта 1057, 1058
антифосфолипидный, гемолитико-уремический 1080
Бадда–Киари 992
Банниян–Рувалкаба–Рилей 928–930
Бернара–Сулье 762
Бурхаве 870
верхней полой вены 590, 663, 826, 827
Вильямса–Бойрена 619
гамартомы, ассоциированной с PTEN 929
Гарднера 928, 934
гемолитико-уремический 761, 762, 1080, 1081
гепатопульмональный 948, 949
гепаторенальный 948, 949
Гийена–Барре, кампилобактерный энтероколит 907
гипоплазии левых отделов сердца 619
Гиппеля–Линдау
врожденные кисты 1021
кавернозная гемангиома 592
почечно-клеточная карцинома 1093
Горнера при раке легкого 827
грудной острый при серповидно-клеточной анемии 735
Гудпасчера 806, 807
антитела к антигенам базальной мембраны клубочков 1037, 1038, 1045
гломерулярные болезни 1043, 1061
Дабина–Джонсона 954–956
Жильбера 954, 955
Золлингера–Эллисона 885, 887, 888, 894
Карнея, миксомы сердца 662
Картагенера 786
синусит 849
карциноидный 893, 894
мальабсорбция и диарея 901
коронарный острый 620, 621
Коудена, полипы толстой кишки 928, 929
Криглера–Найяра 954, 955
Кронкайта–Канада 928, 930
Ламберта–Итона миастенический, рак легкого 827
легочный геморрагический 806, 807
Леффлера 799
Лиддла 562
Линча 933, 934
Лойса–Дитца, аневризмы 575
Маллори–Вейсса 870
Марфана
аневризма 575, 576
пролапс митрального клапана 641
метаболический, ишемическая болезнь сердца 566
миелодиспластический 703, 707, 708
мукокутанный лимфоузлов 585
Наксоса 653
нефритический 1033, 1042–1045
нефротический 1031, 1032, 1047
болезнь минимальных изменений 1050, 1051
мембранопролиферативный гломерулонефрит 1039, 1043, 1053–1056
нефропатия
ВИЧ-ассоциированная 1053
мембранозная 1048, 1049
патогенез 1048
причины 1047, 1048
фокальный сегментарный гломерулосклероз 1051, 1052
нижней полой вены 590
обструкции синусоидов 992

одиночной язвы прямой кишки 926, 927
острый респираторный тяжелый 813
паранеопластический, рак легкого 827
Патерсона–Келли 841, 870
Пейтца–Егерса 928, 929
Пламмера–Винсона 752, 841, 876
повышенной вязкости крови при лимфоплазмоцитарной лимфоме 693
приобретенного иммунодефицита, саркома Капоши 596 *см. также* Вирус, иммунодефицита человека
раздраженного кишечника 917
разрыва сердца 631, 632
Рандю–Вебера–Ослера 591, 593, 758, 843
проявления в полости рта 843
Рейе 972
Рейтера 906, 908, 909
респираторный тяжелый острый 813
Рихтера 685
Ротора 954
Сезари 678, 681, 697
Стерджа–Вебера 593
Труссо 590
рак поджелудочной железы 1027
Турко 928, 934
удлиненного интервала QT и внезапная сердечная смерть 634
Черджа–Стросс 586
Эйзенменгера 613
Элерса–Данло
аневризма 575
нарушения коагуляции 758
Синегнойная септицемия 809
Синоатриальный узел 603
Синовиит, гемохроматоз 980
Синоназальная папиллома 850
мукоцеле 849
эмпиема 849
Синус
венозный, дефект 614
Рокитанского–Ашоффа 1007
Синусит 849
Синусный гистиоцитоз 675
Синусоиды, капилляризация 949
Система
воротной вены при правожелудочковой недостаточности 609
коагуляции, гломерулярное повреждение 1041
факторы, дефицит 762–765
комплемента, гломерулярное повреждение 1039
альтернативный путь активации при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1039, 1054
коронарного кровообращения 603
кроветворения, элементы 668
ренин-ангиотензин-альдостероновая, регуляция кровяного давления 558, 560
репарации, нарушения при раке толстой кишки 936
Системная гипертоническая болезнь сердца 635
Системная красная волчанка, эндокардит 646
Системные болезни, проявления в полости рта 843
Системный мастоцитоз 709
Системный склероз, патология легких 791
Систолическая дисфункция сердца 606
Систолическая сердечная недостаточность 608
Скавенджер-рецепторы, атеросклероз 568, 570
Скарлатина, проявления в полости рта 843
Склеродермия, поражение легких 791
Склероз
гломерулярный 1035
«луковичный» при злокачественной гипертензии 1078
Менкеберга медиальный 563
печени сердечный
геморрагический центролобулярный некроз 991
правожелудочковая недостаточность 609
системный, патология легких 791
туберозный, полипы прямой кишки 928
Склерозирующий ретроперитонит 941
Склерозирующий холангит первичный 985, 987, 988
Слизистая оболочка кишечника
атрофия, хронический гастрит 886
инфаркт 898
Слюнные железы
аденома плеоморфная 858, 859
карцинома железисто-кистозная 861
ксеростомия 856
опухоль 858
злокачественная смешанная 859
полипы 887, 889
ранула 857
саркоидоз 798
сиаладенит 857
Собирательные трубочки, карцинома 1094
Соединительная ткань, заболевания, патология легких 791
Сократительная функция сердца, нарушение вследствие инфаркта миокарда 631
Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы 1023
Солитарная плазмоцитома 678, 681, 689, 692
Солитарная фиброзная опухоль 832
Сопротивление сосудистое периферическое и артериальное давление 559, 561
Сосочек Фатеров 1014
Сосудистая система
развитие, рост и ремоделирование 555, 556
структура и функции 554, 555
Сосудистая стенка, аномалии, нарушения коагуляции 757
Сосудистые болезни
аневризмы и расслоение 574–579
артериосклероз 563
атеросклероз 563–574
морфология 569–572
патогенез 567–570
последствия 572–574
строение бляшки 563, 564
эпидемиология 563–567
вен и лимфатических сосудов 589, 590
врожденные аномалии 556
гипертензия 559–563
легких 802–807
легочная гипертензия 803
легочный геморрагический синдром 806, 807
тромбоэмболия, кровоизлияние и инфаркт 802
почек 1076–1082
атеросклеротическая ишемическая болезнь 1081
атероэмболическая болезнь 1081
диффузный кортикальный некроз 1082
инфаркт 1082
нефросклероз
доброкачественный 1076, 1077
злокачественный 1077, 1078
серповидно-клеточная нефропатия 1082
стеноз почечной артерии 1078, 1079
тромботическая микроангиопатия 1079–1081
феномен Рейно 588, 589
эктазии 593
Сосудистая опухоль и опухолеподобные образования 591–597
доброкачественная 591–594
бактериальный ангиоматоз 591, 593, 594
гемангиома 591, 592
гломангиома 593
гломусная опухоль 593
лимфангиома 593
сосудистые эктазии 593
злокачественная 591, 596, 597
ангиосаркома 596, 597
гемангиоперицитома 597
промежуточной степени злокачественности 591, 594–596
гемангиоэндотелиома 596
саркома Капоши 594–596
Сосудистые повреждения
печени, лекарственно- и токсин-индуцированные 973

Сосуды
кровеносные 553–599
аневризмы и расслоение 574–579
артериосклероз 563
атеросклероз 563–574
морфология 569–572
патогенез 567–570
последствия 572–574
строение бляшки 563, 564
эпидемиология 563–567
васкулит 579–588
артериит
гигантоклеточный 582, 583
Такаясу 582–584
ассоциированный с другими заболеваниями 588
болезнь Бюргера 587, 588
болезнь Кавасаки 585
гранулематоз Вегенера 586, 587
инфекционный 588
классификация и характеристики 579, 580
микроскопический полиангиит 585, 586
неинфекционный 581–588
облитерирующий тромбангиит 587, 588
опосредованный иммунными комплексами 581
определение 579
синдром Черджа–Стросс 586
сосудов 580
узелковый полиартериит 584, 585
венозные и лимфатические нарушения 589, 590
врожденные аномалии 556
гипертензия 559–563
медиа 554
опухоль и опухолеподобные образования 591–597
доброкачественная 591–594
бактериальный ангиоматоз 591, 593, 594
гемангиома 591, 592
гломангиома 593
гломусная опухоль 593
лимфангиома 593
сосудистые эктазии 593
злокачественная 591, 596, 597
ангиосаркома 596, 597
гемангиоперицитома 597
промежуточной степени злокачественности 591, 594–596
гемангиоэндотелиома 596
саркома Капоши 594–596
ответ на повреждение 556–559
патология, связанная с вмешательствами на сосудах 597–599
развитие, рост и ремоделирование 555, 556
структура и функции 554, 555
феномен Рейно 588, 589
лимфатические, структура и функции 555
сосудов 555
Сотовое легкое 789, 790
Спазм
пищевода диффузный 869
сосудов, окклюзия коронарной артерии 622
Спайки кишечные 897, 898
Спектрин, наследственный сфероцитоз 729
Специфические предсердные гранулы 602
Спирали Куршмана при астме 786
Спленит неспецифический острый 717
Спленомегалия 717
ассоциированные состояния 718
застойная 717
правожелудочковая недостаточность 609
лейкопения 671
полицитемия 712
портальная гипертензия 951
спленит неспецифический острый 717
Спру
резистентная к терапии 904
тропическая 901, 904
целиакия 901–904
нефропатия IgA 1056
Средиземноморская лимфома 689
Среднее содержание гемоглобина в клетке 727
Средний объем клетки 727
референсные значения у взрослых 727
Средняя концентрация гемоглобина в клетке 727
серповидно-клеточная анемия 733
Средостение, опухоли 829, 830
Средства противовоспалительные нестероидные
нарушения коагуляции 762
нефропатия 1073
Статины 565
Статус астматический 782, 785, 786
Ствол общий артериальный персистирующий 617
Стволовые клетки кроветворные 668
Стеатогепатит
алкогольный 973, 974
лекарственно- и токсин-индуцированный 973
неалкогольный 977, 978
Стеаторея 900, 901
Стенка сосуда, ответ клеток на повреждение 556
ослабление и аневризмы 575, 576
Стеноз
аортальный 637
врожденный 619
кальцинированный 638, 639
клапана 619
надклапанный 619
подклапанный 619
ревматический 642
атеросклеротический 572, 573
желудочно-кишечного тракта 866
митральный 636, 637
ревматический 641, 642
Стенокардия 619, 621
вариантная (Принцметала) 621
нестабильная 621
предынфарктная 621
стабильная 621
Стентирование 597, 598
Стенты эндоваскулярные 597, 598
Стерджа–Вебера синдром 593
Стимуляция иммунная хроническая, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Стоматит герпетический рецидивирующий 841
Странгуляция кишечная 898
Стрептококковый постинфекционный гломерулонефрит 1042
Стрептококковый тонзиллит 850
Стрептококковый фарингит, ревматическая лихорадка 641
Стрессовые язвы 879
Стромальная опухоль гастроинтестинальная 895, 896
Стронгилоидоз 915
Струвиты 1090, 1091
Субэндокардиальный инфаркт 625
Сурфактант, белок В, дефицит при легочном альвеолярном протеинозе 801
Сухой кератоконъюнктивит 856
Сфероцитоз наследственный 729–731
Сфинктер пищеводный нижний, расслабление 870

Т

Такаясу артериит 580, 582–584
Талассемия, синдромы 736
α 740
β 736
большая 737–739
клинические синдромы 737, 739
малая 739
молекулярный патогенез 736
промежуточная 737
генетика 739
эпидемиология 736
Тампонада сердца 659
Телеангиэктазия 593
наследственная геморрагическая 591, 593, 758
паукообразная 591, 593
Теломераза, апластическая анемия 754
Тельца
асбестовые 795, 796, 832
Ауэра 704, 706
Вейбеля–Паладе 556
Гассаля 720

Датчера
лимфоплазмоцитарная лимфома 693
множественная миелома 691
Деле 673
Маллори 974
пластинчатые 770
Русселя
лимфоплазмоцитарная лимфома 693
множественная миелома 691
ферругинозные 795
Хайнца 732
Хауэлла–Жолли 734
Тепловые антитела, иммуногемолитическая анемия 741, 742
Терапия лучевая
неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
эзофагит 871
Терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза при острой лимфобластной лейкемии/лимфоме 682
Терминальная печеночная вена 946
Терминальная стадия хронической болезни почек 1031
Терминальные бронхиолы 770
Терминальные желчные протоки 946
Термолабильный токсин 911
Термостабильный токсин 911
Тест Кумбса антиглобулиновый
непрямой 742
прямой 741
Тетрагидрофолиевая кислота 746
Тетрада Фалло 616
Тимома 720
Тимус 719
аплазия 720
гиперплазия фолликулярная 720
гипоплазия 720
карциноидная опухоль 720
карцинома 721
кисты 720
нарушения развития 720
нормальная анатомия 719
функции 720
эмбриология 719
Тирозинкиназа, мутации
миелопролиферативные заболевания 709
острая лейкемия 676
Тиф брюшной 906, 910
Тканевая эктопия 867
Ткань
лимфоидная 668
ассоциированная со слизистыми оболочками 882
миелоидная 668
«Тлеющая» миелома 689, 692
Токсин
дилатационная кардиомиопатия 651, 652
термолабильный 911
термостабильный 911
Шига 909
шигаподобный при тромботической микроангиопатии 1079
Токсин-индуцированное повреждение печени 972, 973
Токсический мегаколон 869, 918, 963
Токсичность препарата, агранулоцитоз 671
Токсичные гранулы при лейкоцитозе 673
Толстая кишка *см. также* Кишечник
аганглиоз врожденный 868, 869
аденомы 931, 932
ангиодисплазия 900
дивертикулы 925, 926
ишемическая болезнь кишечника 898–900
полипы 926–932
воспалительные 926, 927
гамартоматозные 927–930
гиперпластические 930
на ножке 926
наследственный аденоматозный полипоз 928, 933, 934
опухолевые 930–932
плоские 926
ретенционные 927
туберозный склероз 928
ювенильные 927–929
рак
аденокарцинома 934–938
диета 934
клинические признаки 937
метастазы 938
морфология 936, 937
патогенез 935, 936
профилактика 934, 935
стадирование 937, 938
эпидемиология 934, 935
внутрислизистая карцинома 932
диета 934
наследственный аденоматозный полипоз 933, 934
наследственный неполипозный 933, 934
синдром
Баннаян–Рувалкаба–Рилей 928–930
Коудена 928–930
Кронкайта–Канада 928, 930
Пейтца–Егерса 928, 929
Тонзиллит
стрептококковый 850
фолликулярный 850
Тонкая кишка *см. также* Кишечник
аденокарцинома при целиакии 904
ишемическая болезнь 898
непроходимость 897
Тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
Тракционный дивертикул 869
Транскобаламин II 745
Транслокации хромосомные, лейкоцитарные неоплазии 675
Трансмуральный инфаркт
кишечника 899
миокарда 622, 625
«Трансплантат против хозяина» болезнь
кишечник 925
печень 993
пищевод 871
Трансплантация органов
легкое 818, 819
печень 993
сердце 663, 664
Транспозиция магистральных артерий 610, 613, 616–618
Транспорт холерного токсина ретроградный 905, 907
Трансферрин 749
рецептор 2 978, 979
Трансформирующий фактор роста α, болезнь Менетрие 887
Трансформирующий фактор роста β, идиопатический фиброз легких 789
ген рецептора, рак толстой кишки 936
Трансфузии, тромбоцитопения 758, 759
Трахеопищеводная фистула 866
Триада Хенда–Крисчена–Шюллера 716
Триглицериды, белок микросомальный транспортный 904
Трикуспидальный клапан, атрезия 617
Трифенилтетразолия хлорид, окрашивание при инфаркте миокарда 626, 627
Трихоцефалез 915
Тройные камни 1090
Тромб
кардиомиопатия 650, 651, 655
небактериальный тромботический эндокардит 645
обтурирующий 621
пристеночный 573, 574, 576, 577, 621, 622
инфаркт миокарда 632
ревматическая болезнь сердца 643
Тромбангиит облитерирующий 587
Тромбастения Гланцманна 762
Тромбин, каскад коагуляции 766
Тромбоз
атеросклеротические бляшки 569
воротная вена 990
застойная спленомегалия 717
глубокие вены 645
нижняя полая вена 992
печеночная вена 992
Тромбомодулин 766
Тромбопластиновое время частичное 757
Тромботическая микроангиопатия 761
заболевания почек 1079
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 761

заболевания почек 1080
Тромбофлебит мигрирующий 590
рак поджелудочной железы 1027
Тромбоцитарный фактор роста, α-рецептор, в гастроинтестинальных стромальных опухолях 895
Тромбоцитоз эссенциальный 709, 713
Тромбоцитопеническая пурпура
иммунная
острая 760
хроническая 759
тромботическая 761
заболевания почек 1080
Тромбоцитопения
ВИЧ-ассоциированная 759
гепарин-индуцированная 760
иммунная 759
кровотечение 758
лекарственно-индуцированная 760
причины 758, 759
Тромбоциты
агрегация, тромботическая микроангиопатия 1080
гломерулярное повреждение 1040
дифференцировка 669
количество 758
референсные значения у взрослых 670
секвестрация 759
снижение выживаемости 758, 759
снижение продукции 758
фактор активации
астма 783
острый респираторный дистресс-синдром 774
функции
геморрагические заболевания 762
тесты 757
Тромбоэмболические осложнения, ассоциированные с искусственными клапанами сердца 648
Тропическая легочная эозинофилия 800
Тропическая спру 901, 904
Тропонины при инфаркте миокарда 630
Трубочки
Беллини, карцинома 1094
собирательные, карцинома 1094
Труссо синдром 590
рак поджелудочной железы 1027
Туберкулез
кишечника 912, 913
силикоз 794
Туберозный склероз, полипы прямой кишки 928
Тубулит 1072
Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки 931
Тубулогломерулярная обратная связь 1062, 1063
Тубулоинтерстициальный нефрит 1065
вторичный 1065
инфекция мочевыводящих путей 1065
лекарственно- и токсин-индуцированный 1071–1074
острый и хронический 1065
пиелонефрит 1065
рефлюксная нефропатия 1069
Тубулоинтерстициальный фиброз 1042
Тубулярная аденома толстой кишки 931
Тубулярный некроз острый 1062–1065
ишемический 1062–1064
клинические признаки 1064
морфология 1063, 1064
нефротоксический 1062
патогенез 1062, 1063
причины 1062
Турко синдром 928, 934
Тяжелые цепи
β-миозина при гипертрофической кардиомиопатии 654
болезнь 689, 690
Тяжелый острый респираторный синдром 813
Тяжи Бильрота 716

У

Угольная пыль 792
Угольные пятна 793
Угольные узелки 793
Удлиненного интервала QT синдром и внезапная сердечная смерть 634
Узел
атриовентрикулярный 603
Вирхова 892
лимфатический 673
саркоидоз 798
синоатриальный 603
Узелковый полиартериит 584
Узелок
Ашоффа 641–643
Мэри Джозеф 892
певческий 852
угольный 793
Узловая регенеративная гиперплазия печени 995
Уиппла болезнь 901, 906, 912, 913
Уратная нефропатия 1074
Уремия 1030, 1032
нарушения коагуляции 762
осложнения 1059
Уробилиногены 953
Уролитиаз 1029, 1090–1092
Уропатия обструктивная 1089, 1090
Уротелиальная карцинома почечной лоханки 1095, 1096
Утолщение интимы в ответ на повреждение сосудов 558, 559
Ухо, болезни 854

Ф

Фавизм 731
Фагоцитоз, селезенка 717
Фактор
VIII 763–765
дефицит 765
VIII–WF комплекс 763
IX, дефицит 765
C3 нефритический 1054
активации тромбоцитов
астма 783
острый респираторный дистресс-синдром 774
Виллебранда 556, 557, 591, 705, 757, 763
металлопротеиназа при тромботической микроангиопатии 761
внутренний, метаболизм витамина B_{12} 745
генетический наследственный, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий при легочном альвеолярном протеинозе 801
ингибирующий миграцию макрофагов при остром респираторном дистресс-синдроме 774
каппа B ядерный
лимфома Ходжкина 702
острый респираторный дистресс-синдром 774
коагуляции, дефицит 762–765
натрийуретический в регуляции кровяного давления 560
некроза опухоли
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766
острый респираторный дистресс-синдром 774
окружающей среды, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
роста
α трансформирующий, болезнь Менетрие 887
β трансформирующий, идиопатический фиброз легких 789
ген рецептора, рак толстой кишки 936
гепатоцитов, почечно-клеточная карцинома 1094
гломерулярное повреждение 1041
тромбоцитарный, α-рецептор, в гастроинтестинальных стромальных опухолях 895
транскрипции, мутации при острой лейкемии 676
ятрогенный, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677
Фалло тетрада 616
Фанкони анемия 677, 726, 753, 754
Фарингит 850
стрептококковый, ревматическая лихорадка 641

Фарфоровый желчный пузырь 1007
Фатеров сосочек 1014
Фенитоин, прием, проявления
в полости рта 843
Феномен Рейно 588
Феохромоцитома, заболевание
миокарда 658
Ферритин 749, 750
Ферропортин 750, 751, 753, 979
Ферругинозные тельца 795
Фетальный гемоглобин 732
Фибриллин
врожденный порок сердца 612
дефекты 575
пролапс митрального клапана 641
Фибриллярный гломерулонефрит
1061
Фибрилляция предсердий
при левожелудочковой
недостаточности 608
Фибрин, гломерулярное повреждение
1041
Фибриноидный некроз, артериолы
при злокачественной гипертензии
1077, 1078
Фиброваскулярные полипы пищевода
877
Фиброз
кистозный, мальабсорбция и диарея
901, 902
легких идиопатический 788–790
печени врожденный 988, 1087
портальный нецирротический 990
прогрессирующий массивный
при пневмокониозе работников
угольной промышленности 793
ретроперитонеальный
идиопатический 941
тубулоинтерстициальный 1042
эндомиокардиальный 655
Фиброзирующие болезни легких
788–797
заболевания соединительной ткани
791
идиопатический фиброз 788–790
криптогенная организующаяся
пневмония 788, 790, 791
лекарственно-индуцированные 796
неспецифическая интерстициальная
пневмония 790
пневмокониоз 791–796
радиационно-индуцированные 797
Фиброзирующий альвеолит
криптогенный 788–790
Фиброзная мезотелиома плевры
доброкачественная 832
Фиброзная опухоль солитарная 832
Фиброзно-мышечная дисплазия 556
почечных артерий 1079
Фиброламеллярная карцинома печени
999, 1000
Фиброма полости рта
в результате механического
раздражения 839, 840
периферическая оссифицирующая
839, 840
Фибропролиферативные поражения
полости рта 839, 840
Фиброцистин 1087
Фиброэластоз эндокардиальный 656
Фиброэластома папиллярная сердца
662
Физиологическая желтуха
новорожденного 954
Филадельфийская хромосома 683
Фильтрационные щели 1033, 1035
Фильтрационный барьер
гломерулярный 1033
Фильтрация клубочковая 1033–1035
регуляция кровяного давления 560
Фистула
артериовенозная 556
желудочно-кишечная 866
трахеопищеводная 866
Флеботромбоз 589
Фовеолярные клетки 878
гиперплазия 887, 888
Фокальный сегментарный
гломерулосклероз 1041–1043,
1051–1053
аблационная нефропатия 1053
аутосомно-рецессивный 1053
идиопатический 1051
классификация 1051
клинические признаки 1053
механизмы прогрессирования 1041,
1042
морфология 1052
патогенез 1051–1053
хронический пиелонефрит 1070
Фолиевая кислота
антагонисты 748
дефицит 744, 747–749
пищевые источники 748, 749
Фолликулярная гиперплазия 674, 675
Фолликулярная лимфома 681, 685–687
Фолликулярный тонзиллит 850
Форменные элементы крови 668
депонирование в селезенке 717
Фосфатидилинозитолгликан
группы А 740
Фосфатная нефропатия острая 1075
Франка–Старлинга механизм 605
Франко-американо-британская
классификация острой миелоидной
лейкемии 704–706
«Фригийский колпак» желчного
пузыря 1002
Фундальные железы, полипы 887, 889
Функциональная недостаточность
сердца 636, 637

Х

Хайнца тельца 732
Хауэлла–Жолли тельца
при серповидно-клеточной анемии
734
Хеймана нефрит 1036, 1037
Хеликобактер-ассоциированный
гастрит 880–882
Хемокины, гломерулярное
повреждение 1041
Хенда–Крисчена–Шюллера триада
716
Хенодезоксихолиевая кислота 953
Хилезный асцит 590
Хилоперикард 590
Хилоторакс 590, 831
Химиотерапия
неопластическая пролиферация
лейкоцитов 677
эзофагит 871
Химические испарения и пары,
заболевания легких 792
Химический эзофагит 871, 872
Хитиназы млекопитающих, семейство,
при астме 785
Хлопок, заболевания легких 792
Хлорид трифенилтетразолия,
окрашивание при инфаркте
миокарда 626, 627
Ходжкина лимфома 698–703
классификация 677, 678, 699
клетки Рид–Штернберга 698–703
клинические признаки 681, 683
лечение 703
молекулярный патогенез 701, 702
неходжкинская лимфома, сравнение
698
определение 698
распространение 679
стадии 703
типы
бедный лимфоцитами 700
богатый лимфоцитами 700, 701
классические 699
нодулярно-склеротический 700
смешанно-клеточный 700, 701
с преобладанием лимфоцитов 700,
701
эпидемиология 698
Холангиокарцинома 997, 1000–1002
Холангит
восходящий 970, 1007, 1008
вторичный билиарный цирроз
печени 985
камни в желчном пузыре 1005
первичный склерозирующий 985,
987, 988
Холедохолитиаз 1007, 1008
Холелитиаз *см.* Желчнокаменная
болезнь
Холера 905–907
Холестаз 952, 956
вирусный гепатит 966, 967
внутрипеченочный 956
беременных 995
доброкачественный
рецидивирующий 957
прогрессирующий семейный 956
вторичный билиарный цирроз
печени 985

лекарственно- и токсин-индуцированный 973
морфология 956, 957
новорожденных 983, 984
обструктивный 1005
Холестеатома 854
Холестерин 564, 565, 568, 570
Холестериновые камни 1003, 1004
Холецистит 1005–1007
гангренозный 1006
калькулезный и некалькулезный 1005, 1006
ксантогранулематозный 1007
острый 1005, 1006
хронический 1006, 1007
Холиевая кислота 953
Холодовая гемоглобинурия пароксизмальная 743
Холодовые агглютинины, иммуногемолитическая анемия 742, 743
Холодовые гемолизины, иммуногемолитическая анемия 742, 743
Хомана признак 590
Хорея Сиденгама при ревматической лихорадке 643
Хромосома филадельфийская 683
Хромосомные аномалии, неопластическая пролиферация лейкоцитов 675, 676
Хромосомные нарушения генетические, неопластическая пролиферация лейкоцитов 675–677
Хромота
перемежающаяся 573
плюсневая 587
Хромофобная карцинома почки 1094
Хроническая болезнь почек, терминальная стадия 1031
Хроническая лимфоцитарная лейкемия 681, 683–685
Хроническая миелоидная лейкемия 709–711
генетика 709
клинические признаки 710, 711
молекулярный патогенез 710
морфология 710, 711
Хроническая обструктивная болезнь легких 776–788
Хроническая почечная недостаточность, анемия 756
Хроническая сердечная недостаточность 605–610
гипертрофия сердца 606
левожелудочковая 608
лечение 610
патогенез 605
правожелудочковая 609, 610
эпидемиология 605
Хронические заболевания, анемия 752, 753
Хронический бронхит 776, 780–782
Хронический эозинофильный лейкоз 709

Ц

Целиакия 901–904
нефропатия IgA 1057
Цемент зубов 838
Ценкера дивертикул 869
Центробласты 674, 685, 686
Центролобулярный геморрагический некроз печени 991
Центролобулярный некроз при правожелудочковой недостаточности 609
Центроциты 674, 685, 686
Центры пролиферации при хронической лимфоцитарной лейкемии/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме 683
Цепень карликовый 915
Церулоплазмин 981
Цестодоз кишечный 915
Циклин D1 при лимфоме из клеток мантийной зоны 694
Цилиарная дискинезия первичная 786, 787
Цинга, нарушения коагуляции 758
Циркуляция кишечно-печеночная 954
Цирроз печени 949, 950
алкогольный 974–977
гемохроматоз 981
билиарный
вторичный 985, 986
первичный 985–987
вирусный гепатит 968, 969
гемохроматоз 979, 980
застойная спленомегалия 718
клинические признаки 950
криптогенный 969
Лаэннека 975
лекарственно- и токсин-индуцированный 973
морфологические признаки 949
неалкогольная жировая болезнь 978
патогенез 949, 950
причины 949
сердечный
правожелудочковая недостаточность 609
центролобулярный геморрагический некроз 991
Цистаденокарцинома червеобразного отростка муцинозная 940
Цистаденома
лимфоматозная папиллярная 859
муцинозная
поджелудочной железы 1023
червеобразного отростка 940
серозная поджелудочной железы 1022
Цистиновые камни 1090, 1091
Цитогенетические расстройства, неопластическая пролиферация лейкоцитов 675, 676
Цитозиндезаминаза 676
Цитокин, гломерулярное повреждение 1041
Цитомегаловирусный эзофагит 871
Цитоплазматические антинейтрофильные антитела
к миелопероксидазе 581
к протеиназе 3 581

Ч

Чагаса болезнь, миокардит 657
Частичное тромбопластиновое время 757
Червеобразный отросток, опухоли 940
Черви ленточные 914, 915
Черджа–Стросс синдром 586
Черный акантоз, рак легкого 827
Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, патология 597, 598

Ш

Шацкого кольца 870
Шейная лимфоэпителиальная киста 855
Шенлейна–Геноха пурпура 758
почки 1059, 1060
Шея и голова, болезни 837–862
верхние дыхательные пути 848–853
плоскоклеточная карцинома 845–847
полость рта 838–848
афтозные язвы 840
волосатая лейкоплакия 842
воспалительные реактивные опухолеподобные образования 839–841
гингивит 838, 839
глоссит 841
инфекции 841, 842
кариес 838
лейкоплакия и эритроплакия 842–844
одонтогенные кисты и опухоли 847, 848
периодонтит 839
плоскоклеточная карцинома 845–847
системные заболевания 842, 843
фибропролиферативные поражения 839, 840
слюнные железы 856–862
ксеростомия 856
опухоль 858–862
сиаладенит 857
уши 854
шея 855, 856
Шига токсин 909
Шигаподобный токсин при тромботической микроангиопатии 1079
Шигеллез 906, 908
Широкий лентец 915
Шистосомоз 914, 915
Шок кардиогенный, инфаркт миокарда 631
Шунтирование сердца 613
артериовенозное 614–616

дефект перегородки
атриовентрикулярной 614, 616
межжелудочковой 614, 615
межпредсердной 614, 615
открытое овальное окно 615
открытый артериальный проток 614–616
веноартериальное 613, 616–618
атрезия трикуспидального клапана 617
персистирующий общий артериальный ствол 617
тетрада Фалло 616, 617
тотальный аномальный дренаж легочных вен 618
транспозиция магистральных артерий 616, 617

Щ

Щелевидные соединения в миокарде 602
Щели фильтрационные 1033, 1035
Щитовидно-язычный проток, киста 855

Э

Эзофагит 871–873
вирусный 871, 872
инфекционный 871
лекарственно-индуцированный 871
разрыв пищевода 871
рефлюкс-эзофагит 872
химический 871, 872
цитомегаловирусный 871
эозинофильный 872, 873
Эйзенменгера синдром 613
Эклампсия, ассоциированные заболевания печени 991, 994
Экскресценции ламблевские 604, 663
Экскреция натрия и кровяное давление 560, 561
Экстралобарный секвестр 771
Экстранодальная T/NK-клеточная лимфома 681, 698
Эктатические артерии 555
Эктопия
гастроинтестинальная 867
тканевая 867
Эластическая артерия 554, 555
Эластическая внутренняя мембрана кровеносных сосудов 554
Эластическая наружная мембрана кровеносных сосудов 555
Электромеханическая диссоциация 803
Элементы крови форменные 668
депонирование в селезенке 717
Элерса–Данло синдром
аневризма 575
нарушения коагуляции 758
Эмаль 838
Эмболия
геморрагическая легочная 802, 803
легочной артерии 802
септическая 814
парадоксальная 613, 622
Эмболы
инфекционный эндокардит 644
коронарных артерий окклюзия 622
парадоксальные 613, 615, 622
Эмпиема
желчного пузыря 1005
плевры 810, 831
синусов 849
Эмфизема 776–781
буллезная 780, 781
виды 777, 778
дистальная ацинарная 777
долевая врожденная 780
другие типы 780
заболеваемость 777
интерстициальная 780, 781
иррегулярная 777
клинические признаки 776, 780
компенсаторная 780
локализация 776
морфология 778, 779
обструктивная 780
определение 777
основные патологические изменения 776
панацинарная 777, 778
патогенез 777–779
центроацинарная 777, 778
пневмокониоз работников угольной промышленности 792
этиология 776
Эндоваскулярные стенты 597, 598
Эндокардиальный фиброэластоз 656
Эндокардит
бородавчатый 642, 643, 645
инфекционный 643–645
ассоциированный с гломерулонефритом 1060
диагностические критерии 646, 647
искусственные клапаны сердца 647, 648
клинические признаки 644
морфология 642, 644, 645
острый и подострый 644
этиология и патогенез 644
Леффлера 655
Либмана–Сакса 642, 645, 646
марантический 645
небактериальный тромботический 642, 645–647
протезирование клапана 648
ревматический 641, 642
Эндокринная система, заболевания, гипертензия 560
Эндомиокардиальный фиброз 655
Эндотелиальная клетка 556–558
антитела, васкулиты 582
Эндотелий *см. также* Эндотелиальная клетка
дисфункция 557, 558
повреждение
атеросклероз 567–570
диссеминированное внутрисосудистое свертывание 766
тромботическая микроангиопатия 1079, 1080
Энтероагрегативные *Escherichia coli* 906, 908, 911
Энтеробиоз 915
Энтерогеморрагические *Escherichia coli* 906, 908, 911
Энтероинвазивные *Escherichia coli* 906, 911
Энтероколит
инфекционный 905–917
Necator duodenale 915
болезнь Уиппла 906, 912, 913
брюшной тиф 906, 910
вирусный энтерит 914
иерсиниоз 906, 908, 910, 911
кампилобактерный 906–908
колиэнтерит 906, 908, 911
микобактериальный 901, 906, 913
паразитарный 901, 914–917
псевдомембранозный колит 906, 911, 912
сальмонеллез 906, 909
холера 905–907
шигеллез 906, 908, 909
лучевой 900
некротизирующий 900
Энтеропатия
ассоциированная с Т-клеточной лимфомой 904
аутоиммунная 901, 904
глютеновая 901–904
нефропатия IgA 1057
Энтеротоксигенные *Escherichia coli* 906, 911
Энтерохромаффиноподобные клетки 883
Энцефалопатия
гипоксическая, левожелудочковая недостаточность 608
печеночная 948
Энцефалотригеминальный ангиоматоз 593
Эозинофилия 673
вторичная 800
легочная 799
тропическая 800
Эозинофилы
дифференцировка 669
референсные значения у взрослых 670
Эозинофильная гранулема 715
Эозинофильная пневмония
идиопатическая хроническая 800
острая 800
Эозинофильный гастрит 884
Эозинофильный лейкоз хронический 709
Эозинофильный лейкоцитоз 673
Эозинофильный эзофагит 872, 873

Эпикардиальные артерии 603
Эпителиальные клетки
висцеральные 1033, 1034
повреждение при гломерулярных болезнях 1039, 1040
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома 596
Эпителиоидная мезотелиома 832–834
Эпштейна–Барр вирус
лимфома
T/NK-клеточная экстранодальная 698
Беркитта 688
Ходжкина 700
онкогенные мутации 676
Эритема
ладоней в связи с печеночной недостаточностью 948
мультиформная, проявления в полости рта 843
Эритроидные клетки-предшественники при гемолитической анемии 727, 728
Эритромелалгия при эссенциальном тромбоцитозе 713
Эритроплакия полости рта 843, 844
Эритропоэз сниженный 726, 743–756
анемия
апластическая 753–755
железодефицитная 749–752
мегалобластная 743–745, 748
миелофтизная 755
пернициозная 743–747
гепатоцеллюлярная болезнь печени 756
дефицит фолиевой кислоты 744, 747–749
истинная эритроцитарная аплазия 755
хроническая почечная недостаточность 756
хронические заболевания 752
Эритроцитарная аплазия истинная 755
Эритроциты
в форме слезы при первичном миелофиброзе 714
дифференцировка 669
количество, референсные значения у взрослых 727
нарушения функции, гемолитическая анемия 731, 732
повреждение, гемолитическая анемия 742, 743
распределение 727
референсные значения у взрослых 670
содержание 727
Эссенциальный тромбоцитоз 709, 713
Эстезионейробластома 850
Эффект Аццопарди
при мелкоклеточной карциноме легкого 825
Эхинококковая инфекция печени 970, 971

Ю

Ювенильная гемангиома 591, 592
Ювенильная папиллома гортани 852
Ювенильный полипоз толстой кишки 927–929

Я

Ядерная желтуха, гемолитическая болезнь новорожденных 954
Ядерное почкование, аномалии при миелодиспластическом синдроме 707
Ядерный фактор каппа B
лимфома Ходжкина 702
острый респираторный дистресс-синдром 774
Язва
афтозная 840, 841
болезнь Крона 920
двенадцатиперстной кишки 885
желудка острая 878–880
Курлинга 879
Кушинга 879
пептическая 885
дивертикул Меккеля 867
прямой кишки одиночная 926, 927
стрессовая 879
Язвенная болезнь 885, 886
Язвенный колит неспецифический 922
болезнь Крона 917, 918
клинические признаки 921
морфология 922
патогенез 918
эпидемиология 918
Язвенный проктит 923
Язвенный проктосигмоидит 923
Яички, гемохроматоз 980
Ятрогенные факторы, неопластическая пролиферация лейкоцитов 677

Научное издание

Винай Кумар, Абуль К. Аббас, Нельсон Фаусто, Джон К. Астер

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО РОББИНСУ И КОТРАНУ

Том 2

Научные редакторы перевода
Е.А. Коган, Р.А. Серов, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

Перевод с английского
Е.А. Дубова, Е.А. Коган, Л.В. Москвина, Л.А. Певницкий, К.А. Павлов

Редакторы
Л.А. Агадулина, Ю.С. Глянцева, Н.Ф. Михайлова, Н.В. Тимакова

Корректор
М.И. Абросимова

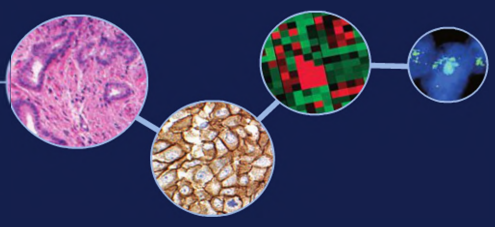
Верстка
А.А. Баранова

Издательство ООО «Логосфера»
127018, г. Москва, ул. Двинцев, д. 4
тел.: (495) 689-62-64; факс: (495) 689-31-24
E-mail: mail@logobook.ru
www.logobook.ru

Подписано в печать 30.12.2015. Гарнитура «PetersburgC».
Формат 60 × 90/8. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 77.

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану



Винай Кумар
Абуль К. Аббас
Нельсон Фаусто
Джон К. Астер

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Nelson Fausto
Jon C. Aster

Основы патологии заболеваний — один из самых популярных медицинских учебников в мире, который используют как студенты медицинских учебных заведений, так и практикующие врачи.

- **Содержит современные знания по патологии**, представленные в полном объеме ведущими экспертами в этой области.
- **Раскрывает основные концепции и понятия** в простой форме.
- **Обеспечивает читателя информацией** о патологических основах заболеваний с клинико-морфологическими сопоставлениями, в том числе на основе последних достижений клеточной и молекулярной биологии.
- **Иллюстрирует патологические процессы** с помощью более чем 1600 цветных фотографий, рисунков и таблиц, что упрощает освоение материала.

ЛУЧШИЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ ЛУЧШЕГО ПОНИМАНИЯ ПАТОЛОГИИ!

«Заслуживает места на книжной полке каждого профессионала-медика, независимо от специальности или уровня подготовки» (JAMA)

«Является источником первичных знаний, но также можно использовать для повышения квалификации в области патологической анатомии болезней» (Advances in Anatomic Pathology)

«Отличается широтой и глубиной содержания, а также актуальностью, сохраняющейся и на сегодняшний день. Удовлетворяет потребности не только студентов, но и патологоанатомов, а также практикующих врачей, стремящихся повысить свой профессиональный уровень» (Modern Pathology)

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**. Перевод опубликован по контракту с издательством «Эльзевир» (Elsevier).

Информация о новых изданиях и наименованиях на русском языке доступна на сайте издательства: **www.elsevier.ru**

ELSEVIER

SPHERA LOGO

www.logobook.ru

ISBN 978-5-98657-053-2