KUMAR
ABBAS
FAUSTO
ASTER

КУМАР
АББАС
ФАУСТО
АСТЕР

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

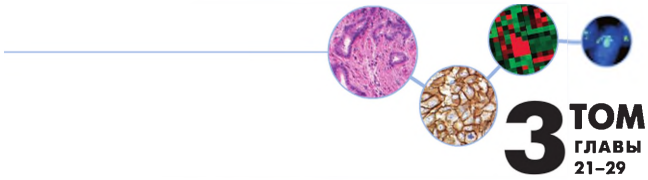
по Роббинсу и Котрану

3 ТОМ
ГЛАВЫ 21–29

SPHERA
OGO

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану

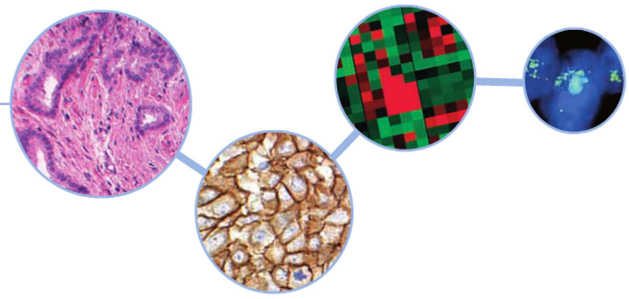


3 ТОМ
ГЛАВЫ 21–29

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

3 ТОМ
ГЛАВЫ 21–29

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 21–29).
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
Глянцева Ю.С. (глава 27), *Гольбин Д.А.* (глава 28), *Дубова Е.А.* (главы 22, 24, 29), *Маркова А.С.* (главы 21, 25), *Москвина Л.В.* (главы 23, 26), *Павлов К.А.* (главы 22, 24, 29)

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 3: главы 21–29. — М.: Логосфера, 2016. — 500 с.; ил.; 21,6 см. — Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed. — ISBN 978-5-98657-056-3.

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 978-5-98657-056-3 (рус.) Том 3
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

21 Нижние мочевыводящие пути и мужская половая система 1101
22 Женская половая система 1139
23 Молочная железа 1205
24 Эндокринная система 1239
25 Кожа 1315
26 Кости, суставы и мягкие ткани 1359
27 Периферические нервы и скелетные мышцы 1415
28 Центральная нервная система 1439
29 Глаз 1511
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

AGE	advanced glycation end products	конечные продукты гликирования
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
AMACR	alphamethylacyl-CoA racemase	α-метил-коэнзим А-рацемаза
apoE	apolipoprotein E	аполипопротеин Е
BCRAT	Breast Cancer Risk Assessment Tool	
BMU	basic multicellular unit	основная мультиклеточная единица
CDK	cyclin-dependent kinase	циклин-зависимая киназа
CIN	cervical intraepithelial neoplasia	цервикальная интраэпителиальная неоплазия
DCIS	ductal carcinoma *in situ*	протоковая карцинома *in situ*
EBV	Epstein–Barr virus	вирус Эпштейна–Барр
EGFR	epidermal growth factor receptor	рецептор эпидермального фактора роста
eIF2B	eukaryotic translation initiation factor 2B	фактор инициации трансляции эукариот 2В
ER	estrogen receptor	рецептор эстрогена
FDA	Food and Drug Administration	
FGF	fibroblast growth factor	фактор роста фибробластов
FGFR	fibroblast growth factor receptor	рецептор фактора роста фибробластов
FSH	folliclestimulating hormone	фолликулостимулирующий гормон
GFAP	glial fibrillary acidic protein	глиальный фибриллярный кислый белок
GH	growth hormone	соматотропный гормон
$G_{s\alpha}$	α-subunit of G_s	субъединица α G_s-белка
GWAS	genome wide association studies	исследование полногеномных ассоциаций
H_2O_2	hydrogen peroxide	пероксид водорода
HELLP-синдром	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count	гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов
HGPRT	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза
HIF	hypoxia-inducible factor	гипоксия-индуцибельный фактор
HLA	human leukocyte antigen	лейкоцитарный антиген человека
HPV	human papillomavirus	вирус папилломы человека
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion	плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени
HSV	herpes simplex virus	вирус простого герпеса
IFN	interferon	интерферон
Ig	immunoglobulin	иммуноглобулин
IGF	insulin-like growth factor	инсулиноподобный фактор роста
IL	interleukin	интерлейкин

ISUP	International Society of Urological Pathology	
LCIS	lobular carcinoma *in situ*	дольковая карцинома *in situ*
LH	luteinizing hormone	лютеинизирующий гормон
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion	плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени
MALT	mucosa associated lymphoid tissue	лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
MAPK	mitogen-activated protein kinase	митоген-активируемая протеинкиназа
MCV	molluscum contagiosum viruses	вирус контагиозного моллюска
MELAS	mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes	митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды
MERRF	myoclonic epilepsy and ragged red fibers	миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами
MEN	multiple endocrine neoplasia	множественная эндокринная неоплазия
MHC	major histocompatibility complex	главный комплекс гистосовместимости
MODY	maturity-onset diabetes of the young	сахарный диабет взрослого типа у молодых
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NF-κB	nuclear factor kappa B	ядерный фактор каппа B
OPG	osteoprotegrin	остеопротегерин
PAS	periodic acid-Schiff	шифф-йодная кислота
PDGF	platelet-derived growth factor	тромбоцитарный фактор роста
pH		водородный показатель
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	фосфатидилинозитол-3-киназа
PIP_3	phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate	фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат
PNET	primitive neuroectodermal tumor	примитивная нейроэктодермальная опухоль
PRKAR1A	protein kinase A regulatory subunit 1α	регуляторная субъединица 1α протеинкиназы A
PrP	prion protein	прионный белок
PSA	prostate-specific antigen	простат-специфический антиген
PTH	parathyroid hormone	паратиреоидный гормон
PTHRP	parathyroid hormone-related protein	паратиреоидный гормонсвязывающий белок
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B	рецептор-активатор ядерного фактора каппа B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand	лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	
sFlt	soluble fms-like tyrosine kinase	растворимая fms-подобная тирозинкиназа
SIL	squamous intraepithelial lesion	плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
T_3	triiodothyronine	трийодтиронин
T_4	thyroxine	тироксин
TGF	transforming growth factor	трансформирующий фактор роста
TNF	tumor necrosis factor	фактор некроза опухолей
TRH	thyrotrophin-releasing hormone	тиротропин-рилизинг-гормон
TSH	thyroid-stimulating hormone	тиреотропный гормон
VEGF	vascular endothelial growth factor	сосудистый эндотелиальный фактор роста
VLCFA	very long chain fatty acids	жирная кислота с очень длинной цепью

В алфавитном порядке русского языка

АДГ	антидиуретический гормон
АДФ	аденозиндифосфат
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМФ	аденозинмонофосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
БЦЖ	бацилла Calmette–Guerin
ВДЧН	врожденные двигательные и чувствительные нейропатии
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЧВН	врожденные чувствительные и вегетативные нейропатии
ГДФ	гуанозиндифосфат
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДГТ	дигидротестостерон
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИГКН	интратубулярная герминативно-клеточная неоплазия
КПМД	конечностно-поясная мышечная дистрофия
КСФ	колониестимулирующий фактор
КТ	компьютерная томография/томограмма
МДБ	мышечная дистрофия Беккера
МДД	мышечная дистрофия Дюшенна
М-КСФ	макрофагальный колониестимулирующий фактор
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПИН	простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПЭС	пигментный эпителий сетчатки
РНК	рибонуклеиновая кислота
СД	сахарный диабет
СМА	спинальная мышечная атрофия
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СЦА	спиноцеребеллярная атаксия
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФ	ультрафиолетовый
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ШМТ	болезнь Шарко–Мари–Тута

Краткие и полные названия биологических видов

A. fumigatus	*Aspergillus fumigatus*
B. burgdorferi	*Borrelia burgdorferi*
B. dermatitidis	*Blastomyces dermatitidis*
C. albicans	*Candida albicans*
C. diphtheriae	*Corynebacterium diphtheriae*
C. immitis	*Coccidioides immitis*
C. jejuni	*Campylobacter jejuni*
C. neoformans	*Cryptococcus neoformans*
C. perfringens	*Clostridium perfringens*
C. trachomatis	*Chlamydia trachomatis*
E. coli	*Escherichia coli*
G. vaginalis	*Gardnerella vaginalis*
H. capsulatum	*Histoplasma capsulatum*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
L. monocytogenes	*Listeria monocytogenes*
M. avium-intracellulare	*Mycobacterium avium-intracellulare*
M. furfur	*Malassezia furfur*
M. hominis	*Mycoplasma hominis*
M. leprae	*Mycobacterium leprae*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*
N. meningitidis	*Neisseria meningitidis*
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. carinii	*Pneumocystis carinii*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. haematobium	*Schistosoma haematobium*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
T. gondii	*Toxoplasma gondii*
T. pallidum	*Treponema pallidum*
T. pertenue	*Treponema pertenue*
T. vaginalis	*Trichomonas vaginalis*
U. urealyticum	*Ureaplasma urealyticum*

Часть II

Системная патология

21

Нижние мочевыводящие пути и мужская половая система

■ **НИЖНИЕ МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ 1102**

Мочеточники 1102
- Врожденные аномалии 1102
- Воспалительные заболевания 1103
- Опухоли и опухолевидные образования 1103
- Обструкция 1103

Мочевой пузырь 1104
- Врожденные аномалии 1104
- Воспалительные заболевания 1105
- Метапластические заболевания 1106
- Опухоли 1107
- Обструкция 1112

Уретра 1113
- Воспалительные заболевания 1113
- Опухоли и опухолевидные образования 1113

■ **МУЖСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА 1113**

Половой член 1113
- Врожденные аномалии 1113
- Воспалительные заболевания 1114
- Опухоли 1114

Яички и придатки яичек 1116
- Врожденные аномалии 1116
- Регрессивные изменения 1117
- Воспалительные заболевания 1117
- Перекрут яичка 1118
- Опухоли семенного канатика и паратестикулярные опухоли 1119
- Опухоли яичка 1119
- Заболевания влагалищной оболочки яичка 1125

Предстательная железа 1125
- Воспалительные заболевания 1126
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1127
- Опухоли 1129

НИЖНИЕ МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

Несмотря на различия в эмбриональном происхождении, органы мочевыводящей системы у мужчин и женщин имеют много общего с точки зрения морфологии. Почечные лоханки, мочеточники, мочевой пузырь и уретра (за исключением ее терминального отдела) выстланы *уротелием* (разновидностью переходного эпителия). Поверхностный слой уротелия, горизонтально покрывающий несколько слоев клеток (промежуточный слой), состоит из крупных уплощенных зонтичных клеток с обильной цитоплазмой. Для зонтичных клеток характерно наличие трехслойной мембраны с асимметричными элементами и апикальных бляшек, состоящих из особых белков, которые называют *уроплакинами*. Клетки промежуточного слоя имеют овальные ядра, меньшие по размеру и количеству цитоплазмы, чем у клеток поверхностного слоя, часто с линейными ядерными инвагинациями. Под уротелием располагается базальная мембрана, под которой находится собственная пластинка слизистой оболочки. Собственная пластинка слизистой оболочки в мочевом пузыре содержит пучки гладких мышц, которые формируют прерывистый мышечный компонент слизистой оболочки. Важно различать его от глубже лежащих крупных мышечных пучков *детрузора* (собственно мышечного слоя мочевого пузыря), поскольку стадирование опухолей мочевого пузыря построено на наличии инвазии детрузора. Мышечный слой стенки мочевого пузыря способен значительно утолщаться при наличии препятствия для оттока мочи.

Мочеточники расположены в забрюшинном пространстве. При забрюшинных опухолях либо фиброзирующих процессах опухолевая или плотная соединительная ткань может разрастаться вокруг мочеточников и приводить к их обструкции. В малом тазу мочеточники идут спереди от общих подвздошных или наружных подвздошных артерий. У женщин мочеточники проходят близко к маточным артериям и могут быть повреждены при оперативных вмешательствах на женских половых органах.

В мочеточниках есть 3 участка физиологического сужения: (1) лоханочно-мочеточниковое соединение; (2) место пересечения мочеточников с подвздошными сосудами; (3) место входа мочеточников в мочевой пузырь. Эти участки могут стать препятствием на пути перемещения камней из почек в мочевой пузырь. В стенке мочевого пузыря мочеточники идут в косом направлении, открываясь щелевидным устьем в полость пузыря. Благодаря косому расположению интрамурального отдела мочеточника окружающие мочевой пузырь мышцы выполняют функцию сфинктера, препятствуя обратному забросу мочи даже при условии значительного растяжения мочевого пузыря. Как уже отмечалось в главе 20, патология внутрипузырного отдела мочеточника приводит к развитию *везикоуретрального рефлюкса*.

Близкое расположение женских половых органов к мочевому пузырю обусловливает возможность распространения заболевания из одной системы в другую. У женщин среднего и пожилого возраста слабость тазового дна приводит к пролапсу (опущению) матки, которая тянет за собой дно мочевого пузыря. В этом случае мочевой пузырь пролабирует во влагалище, образуя карман (*цистоцеле*), который не может опорожниться при мочеиспускании полностью. У мужчин семенные пузырьки и предстательная железа также близко контактируют с мочевым пузырем, располагаясь сзади и книзу от его шейки. В связи с этим увеличение в размерах предстательной железы (часто встречающееся в среднем и пожилом возрасте) является причиной обструкции мочевыводящих путей. Далее обсудим основные патологические процессы в мочеточниках, мочевом пузыре и уретре.

Мочеточники

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Врожденные аномалии мочеточников встречаются довольно часто (по данным аутопсий — в 2–3% случаев). Большинство этих аномалий клинически не значимы, но некоторые могут стать причиной нарушения оттока мочи. Аномалии пузырно-мочеточникового сегмента, способствующие рефлюксу мочи, рассмотрены в главе 20 при описании пиелонефрита.

Удвоение и расщепление мочеточников. Удвоение мочеточников ассоциируется с полным удвоением почечных лоханок, а расщепление мочеточников — с аномальным строением крупной почки с расщепленной лоханкой, от которой отходят отдельные мочеточники. Удвоенные мочеточники идут отдельно до впадения в мочевой пузырь, а во внутрипузырном сегменте они обычно сливаются и открываются одним устьем в полость мочевого пузыря. В большинстве случаев удвоение и расщепление мочеточников наблюдаются у одной из почек и не имеют клинического значения.

Обструкция лоханочно-мочеточникового соединения. Обструкция лоханочно-мочеточникового соединения обычно наблюдается у детей, значительно чаще у мальчиков. Эта патология является двухсторонней в 20% случаев и может сочетаться с другими врожденными аномалиями. Обструкция лоханочно-мочеточникового соединения — самая частая причина гидронефроза у детей. У взрослых, чаще у женщин, обструкция лоханочно-мочеточникового соединения имеет, как правило, одностороннюю локализацию. Данная патология ассоциируется с аномальным расположением пучков гладких мышц в области лоханочно-мочеточникового соединения, с избыточным развитием соединительной ткани между ними или с врожденной компрессией мочеточника полярными

почечными сосудами (реже). В большинстве случаев обструкции лоханочно-мочеточникового соединения наблюдается агенезия противоположной почки, возможно вследствие внутриутробных обструктивных поражений.

Дивертикулы. Дивертикулы (мешковидные выпячивания стенки мочеточника) могут быть врожденными и приобретенными, но наблюдаются нечасто и, как правило, клинически себя не проявляют. Нередко их выявляют случайно во время исследований по другим показаниям. Дивертикулы могут быть значимыми с медицинской точки зрения, т.к. способствуют стазу мочи и развитию вторичных инфекций. Дилатация мочеточников (*гидроуретер*), их удлинение и извитость могут быть как врожденными аномалиями, так и приобретенной патологией.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хотя уретерит ассоциируется с воспалением, обычно он не вызыван инфекцией и не имеет серьезных клинических последствий.

Морфология. Причиной небольших выпячиваний и образования легкой зернистости на поверхности слизистой (*фолликулярный уретерит*) могут стать скопления лимфоцитов, формирующие в субэпителиальном пространстве *герминативные центры* (или *центры размножения*). Слизистая оболочка уретры может быть «усеяна» мелкими кистами от 1 до 5 мм в диаметре, выстланными уплощенным уротелием (*кистозный уретерит*) (рис. 21.1).

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Первичные опухоли мочеточника встречаются редко. Маленькие *доброкачественные опухоли* мочеточника в основном имеют мезенхимальное происхождение. *Фиброэпителиальный полип* — это опухолевидное образование, представляющее собой небольшой вырост, который пролабирует в просвет мочеточника. Фиброэпителиальные полипы чаще обнаруживают у детей. Такие полипы локализуются в основном в мочеточниках, но также могут быть в мочевом пузыре, почечных лоханках и уретре. Фиброэпителиальный полип состоит из рыхлой, васкуляризованной соединительной ткани, лежащей под слизистой оболочкой мочеточника.

Первичные *злокачественные опухоли* мочеточника схожи с опухолями, растущими из мочевого пузыря, почечных лоханок и чашечек. Большинство злокачественных опухолей — уротелиальные карциномы (рис. 21.2). Эти опухоли, которые обнаруживают у лиц в основном в возрасте 50–70 лет, являются причиной обструкции мочеточника. Уротелиальные карциномы иногда бывают множественными, обычно им сопутствуют подобные новообразования в мочевом пузыре или почечной лоханке.

ОБСТРУКЦИЯ

Множество различных патологических процессов может приводить к обструкции мочеточников и, как следствие, к развитию *гидроуретера, гидронефроза* и иногда *пиелонефрита* (*см.* главу 20). При обструкции имеет значение не столько дилатация мочеточника, сколько последующее вовлечение в патологический процесс почек. Основные причины обструкции мочеточников перечислены в табл. 21.1. Причиной односторонней обструкции, как правило, является проксимально расположенное препятствие, в то время как двухстороннее поражение обычно обусловлено дистально расположенным препятствием, например при узловой гиперплазии предстательной железы.

Склерозирующий ретроперитонеальный фиброз. Относится к редким причинам сужения или обструкции просвета мочеточника и характеризуется фиброзирующим пролиферативным воспалительным процессом, вовлекающим забрюшинно расположенные структуры и приводящим к гидронефрозу [1]. Данная патология чаще встречается в среднем и пожилом возрасте. В некоторых случаях удается установить конкретную причину, например лекарственное средство (производные спорыньи, β-адреноблокаторы),

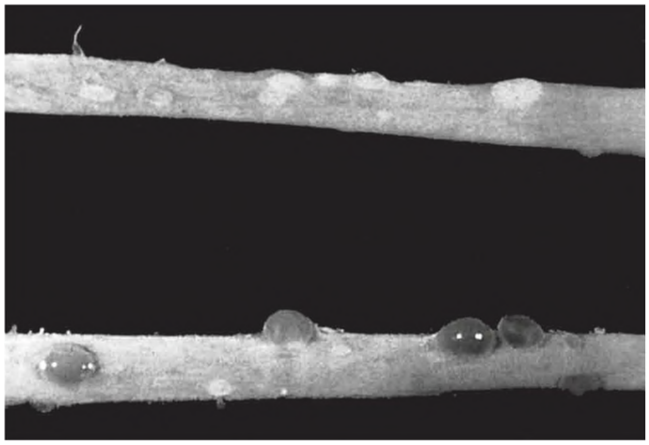


РИС. 21.1 Кистозный уретерит (скелетированные мочеточники). Обратите внимание на однотипные кисты, пролабирующие из слизистой оболочки уретры.

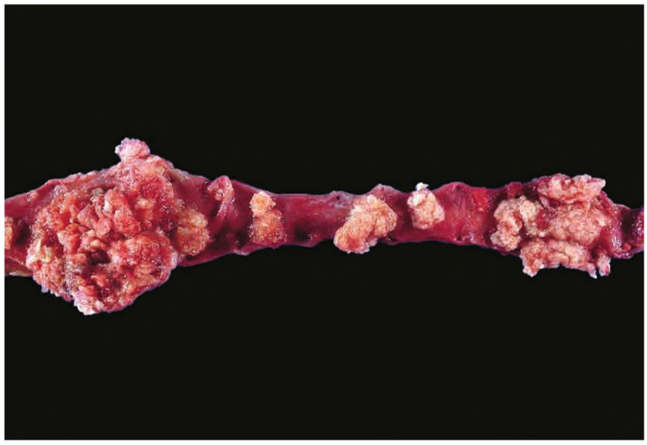


РИС. 21.2 Выраженное поражение мочеточника папиллярной переходноклеточной карциномой [предоставлено Dr. Cristina Magi-Galluzzi, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD].

ТАБЛИЦА 21.1 Основные причины обструкции мочеточников

Причины	Характеристика
Внутренние	
Конкремент	Почечного происхождения, редко более 5 мм в диаметре (крупные камни не проходят в просвет мочеточника) Конкременты локализуются в местах физиологических сужений (лоханочно-мочеточниковое соединение, место пересечения мочеточников с подвздошными сосудами, место входа мочеточников в мочевой пузырь) и могут стать причиной мучительной почечной колики
Стриктура	Врожденные и приобретенные (воспалительные процессы)
Опухоль	Переходно-клеточные карциномы мочеточников, реже доброкачественные опухоли или фиброэпителиальные полипы
Сгустки крови	Массивная гематурия из почечных чашечек, опухолей или очагов папиллярного некроза
Нейрогенная	Прерывание нервных проводящих путей к мочевому пузырю
Внешние	
Беременность	Физиологическое расслабление гладких мышц или увеличение давления на мочеточники беременной маткой
Периуретеральное воспаление	Сальпингит, дивертикулит, перитонит, склерозирующий ретроперитонеальный фиброз
Эндометриоз	Поражение органов таза, сопровождающееся рубцеванием
Опухоль	Рак прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы, яичников, матки, шейки матки; лимфомы, саркомы

сопутствующее воспалительное заболевание (васкулит, дивертикулит, болезнь Крона) или злокачественную опухоль (лимфомы, карциномы мочевыводящих путей). Однако в 70% случаев объективной причины нет. Тогда склерозирующий ретроперитонеальный фиброз рассматривают как идиопатический (первичный) процесс (*болезнь Ормонда*). Некоторые наблюдения ассоциируются с аналогичными фиброзными изменениями в других областях тела (например, фиброзом средостения, склерозирующим холангитом и фиброзирующим тиреоидитом Риделя). Это говорит о том, что процесс носит системный характер, однако преимущественно поражается забрюшинное пространство. Непосредственной причиной развития этого системного заболевания является, скорее всего, аутоиммунная реакция, которую могут инициировать и лекарственные препараты.

При микроскопическом исследовании склерозирующий ретроперитонеальный фиброз характеризуется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, часто с наличием герминативных центров, плазматических клеток и эозинофилов. Лечение заключается в хирургическом выделении мочеточников из окружающих фиброзных спаек (*уретеролиз*).

Мочевой пузырь

Заболевания мочевого пузыря, особенно воспалительного характера (*цистит*), имеют выраженные клинические проявления. Обычно эти симптомы в большей степени влияют на качество жизни, чем представляют для нее угрозу. Циститом страдают в основном молодые женщины репродуктивного возраста. Что касается опухолей мочевого пузыря, то они являются серьезной причиной как заболеваемости, так и смертности.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Дивертикулы. Дивертикул мочевого пузыря представляет собой мешковидное выпячивание его стенки. Дивертикулы могут быть врожденными, но обычно являются приобретенной патологией, вызванной хронической обструкцией уретры.

Причинами *врожденных дивертикулов* могут быть очаговое нарушение закладки мышц стенки мочевого пузыря или обструкция мочевыводящих путей при развитии плода. *Приобретенные дивертикулы* чаще всего связаны с увеличением предстательной железы (гиперплазией или неоплазией), приводящим к затруднению отведения мочи и гипертрофии детрузора. Повышение внутрипузырного давления приводит к появлению выпячиваний в стенке пузыря и образованию дивертикулов. Они, как правило, бывают множественными и имеют тонкую шейку, проходящую между гипертрофированными мышечными пучками. Как при врожденном, так и при приобретенном варианте дивертикулы имеют круглую либо овоидную форму и размер от 1 до 10 см.

Большинство дивертикулов небольшого размера и бессимптомны, тем не менее они имеют важное клиническое значение, т.к. представляют собой участки стаза мочи и создают условия для присоединения вторичной инфекции и формирования конкрементов. Дивертикулы также могут способствовать развитию везикоуретерального рефлюкса при локализации в области устья мочеточника. Иногда в дивертикуле мочевого пузыря развиваются карциномы. Инвазивные карциномы в дивертикуле имеют тенденцию к прогрессированию в результате истончения или отсутствия мышечной стенки дивертикула.

Экстрофия. Экстрофия мочевого пузыря — это врожденный дефект передней брюшной стенки и мочевого пузыря, при котором мочевой пузырь или напрямую выходит на поверхность тела через большой дефект в брюшной стенке (рис. 21.3), или представляет собой открытую полость. В последней ситуации наблюдается толстокишечная железистая метаплазия открытой части слизистой оболочки мочевого пузыря, которая подвержена инфекциям, часто распространяющимся на верхние мочевыводящие пути. У таких

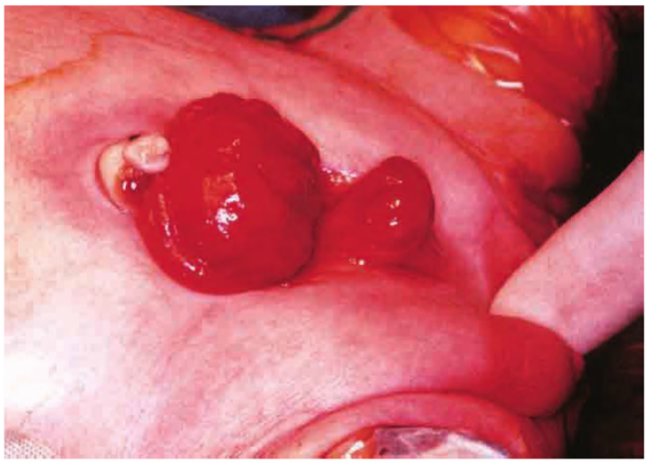


РИС. 21.3 Экстрофия мочевого пузыря у новорожденного мальчика. Видна перекрученная пуповина над гиперемированной слизистой оболочкой вывернутого наружу мочевого пузыря. Ниже него виден не полностью сформированный половой член с выраженной эписпадией [предоставлено Dr. John Gearhart, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD].

пациентов повышен риск развития аденокарциномы мочевого пузыря [2]. Данная патология хорошо поддается хирургической коррекции с благоприятными отдаленными результатами.

Аномалии развития. Самой частой и серьезной аномалией считают *везикоуретеральный рефлюкс*. Он является основной причиной инфицирования и склеротических процессов в почках (*см.* главу 20). Аномальное расположение мочевого пузыря и влагалища, прямой кишки или матки может привести к формированию *врожденной пузырно-маточной фистулы*.

Иногда *урахус* (канал, соединяющий мочевой пузырь плода и аллантоис) персистирует частично или полностью. При полном незаращении урахуса сохраняется сообщение между мочевым пузырем и пупком. При частичном незаращении урахуса не облитерируется только его центральная часть, что приводит к образованию *кист урахуса*, выстланных уротелием или метапластическим железистым эпителием. В этих кистах могут образовываться *карциномы*, в основном железистые (*см.* далее «Опухоли»). Карциномы составляют лишь небольшую часть всех злокачественных опухолей мочевого пузыря (0,1–0,3%), 20–40% — это аденокарциномы.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Острый и хронический цистит

Патогенез цистита и его основные бактериальные этиологические агенты рассмотрены в главе 20 при описании инфекций мочевыводящих путей. Необходимо подчеркнуть, что развитию бактериального пиелонефрита часто предшествуют инфекции мочевого пузыря с ретроградным распространением микроорганизмов в почки и чашечно-лоханочную систему. Основную роль в этиологии цистита играет *E. coli*, сопровождаемая *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. Уретра у женщин короче, чем у мужчин, поэтому у женщин циститы наблюдаются гораздо чаще. *Туберкулезный цистит* почти всегда является следствием туберкулеза почек. Возбудителями цистита, особенно у иммунокомпрометированных пациентов или при длительном приеме антибиотиков, служат *C. albicans* и криптококки (значительно реже). Шистосомоз (*S. haematobium*) редко встречается на территории США, но характерен для некоторых стран Среднего Востока, в первую очередь Египта. Вирусы (например, аденовирус), *Chlamydia* spp. и *Mycoplasma* spp. также могут вызвать цистит. Предрасполагающие факторы — наличие конкрементов в мочевом пузыре, обструкция мочевыводящих путей, сахарный диабет (СД), инвазивная диагностика или иммунодефицит. Облучение области мочевого пузыря приводит к развитию *лучевых циститов*.

Морфология. Большинство циститов характеризуются неспецифическим острым или хроническим воспалением. Слизистая мочевого пузыря выглядит гиперемированной, иногда отмечается экссудация. У пациентов, получающих цитотоксическую противоопухолевую терапию, например циклофосфамид, может развиться *геморрагический цистит* [3]. Причиной геморрагического цистита также может стать аденовирусная инфекция. Персистенция инфекции приводит к развитию хронического цистита, который отличается от острого только характером воспалительного инфильтрата.

Фолликулярный цистит, характеризующийся агрегацией лимфоцитов в лимфоидных фолликулах в слизистой оболочке мочевого пузыря и подлежащей стенки, не всегда связан с инфекционным процессом.

Эозинофильный цистит, отличающийся инфильтрацией подслизистого слоя эозинофилами, обычно проявляется неспецифическим подострым воспалением, но изредка может быть отражением системного аллергического процесса. При наличии диффузного слабовыраженного хронического воспаления в мочевом пузыре, не сопровождающегося клиническими проявлениями, диагноз «хронический цистит» не может быть поставлен.

Для всех форм цистита характерна следующая триада симптомов: (1) поллакиурия, при острой фазе которой позывы к мочеиспусканию возможны каждые 15–20 мин; (2) боль в нижнем отделе живота, локализующаяся преимущественно в области мочевого пузыря и надлобковой области; (3) дизурия (боль или резь во время мочеиспускания).

Местные проявления цистита могут приносить значительные неудобства, но любая инфекция в мочевом пузыре может стать причиной пиелонефрита. Иногда такие заболевания, как аденома предстательной железы, цистоцеле мочевого пузыря, конкременты или опухоли, могут осложняться развитием вторичного цистита. В этом случае для устранения симптомов цистита необходимо в первую очередь вылечить первичное заболевание.

Особые виды цистита

Некоторые виды цистита можно отличить по их морфологической картине или этиологии.

Интерстициальный цистит (синдром хронической тазовой боли). Эта персистирующая форма хронического цистита чаще наблюдается у женщин [4]. Клини-

чески проявляется сильной болью интермиттирующего характера над лоном, учащенным мочеиспусканием, императивными позывами, гематурией и дизурией без подтвержденной бактериальной инфекции и характеризуется соответствующей цистоскопической картиной с наличием трещин и точечных кровоизлияний (петехий) в слизистой оболочке мочевого пузыря после растяжения его полости. У некоторых пациентов обнаруживают морфологические признаки хронического изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря (*язвы Ханнера*). Обнаружение этих признаков свидетельствует о *поздней* (*классической, язвенной*) *стадии* цистита. Несмотря на то что для этого заболевания характерно наличие тучных клеток, нет единства мнений относительно их специфичности и диагностической значимости. В терминальной стадии заболевания может развиться трансмуральный фиброз, который приводит к сморщиванию мочевого пузыря. Главной задачей биопсии является не столько диагностика этого заболевания, сколько обнаружение карциномы *in situ*, которую может маскировать интерстициальный цистит. Этиология интерстициального цистита неизвестна, оценка и диагностика вызывают споры, а лечение носит главным образом эмпирический характер [5].

Малакоплакия. Этим термином обозначают необычную картину воспаления мочевого пузыря, макроскопически характеризующуюся наличием мягких, слегка приподнятых бляшек желтого цвета от 3 до 4 см в диаметре (рис. 21.4) и гистологически — инфильтрацией крупными пенистыми макрофагами вперемежку с единичными многоядерными гигантскими клетками и лимфоцитами [6]. Макрофаги имеют обильную зернистую цитоплазму вследствие включений фагосом, содержащих корпускулярный и мембранный детрит бактериального происхождения. В макрофагах обычно находятся типичные округлые слоистые минерализованные агрегаты, образующиеся в результате отложения кальция в увеличенных лизосомах, известные как *тельца Михаэлиса–Гутманна* (рис. 21.5). Подобные изменения описаны в толстой кишке, легких, костях, почках, предстательной железе и придатке яичка.

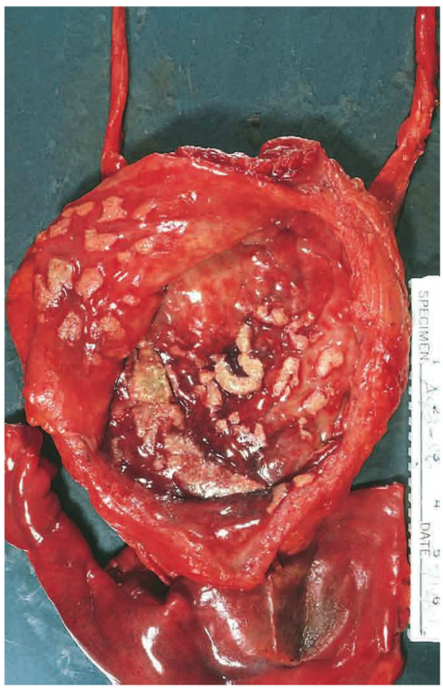


РИС. 21.4 Цистит и малакоплакия мочевого пузыря с наличием воспалительного экссудата и широких, плоских бляшек.

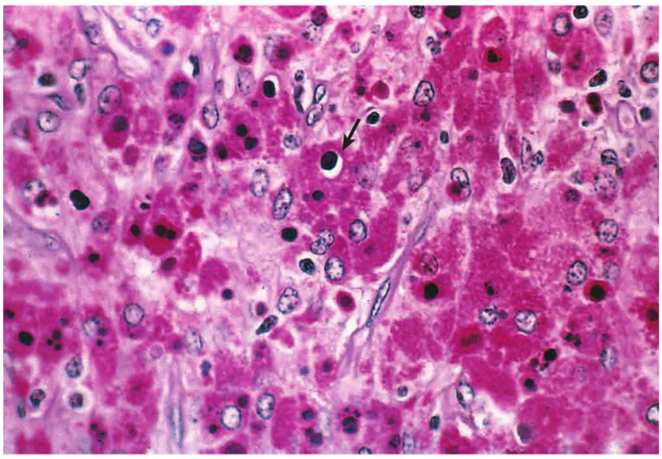


РИС. 21.5 Малакоплакия (PAS-реакция). Определяются крупные макрофаги с зернистой PAS-положительной цитоплазмой и несколько темных круглых телец Михаэлиса–Гутманна, окруженных светлыми участками (*стрелка*).

Малакоплакия тесно связана с хронической бактериальной инфекцией, преимущественно *E. coli* и иногда *Proteus* spp. Малакоплакия наблюдается с нарастающей частотой у пациентов после трансплантации, получающих иммуносупрессивную терапию. Наличие атипичных макрофагов и гигантских фагосом указывает на нарушение фагоцитоза, когда фагосомы перегружаются непереваренными продуктами бактерий.

Полипоидный цистит. Полипоидный цистит — это воспалительный процесс, возникающий в результате раздражения слизистой оболочки мочевого пузыря [7, 8]. Постоянный мочевой катетер наиболее часто упоминается как основная причина, однако к развитию данной патологии могут приводить любые повреждающие агенты. Уротелий погружен в широкие выпуклые полипоидные выпячивания, образующиеся вследствие выраженного подслизистого отека. Полипоидный цистит можно ошибочно принять за папиллярную уротелиальную карциному как клинически, так и гистологически.

МЕТАПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Железистый цистит и кистозный цистит. Эти термины обозначают частые поражения мочевого пузыря, которые характеризуются образованием участков уротелия, прорастающих в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря (*гнезд Брунна*). При этом центрально расположенные эпителиальные клетки могут подвергаться кубической или цилиндрической эпителиальной трансформации (*железистый*

цистит) либо формируются кисты, выстланные плоским уротелием и заполненные прозрачной жидкостью (*кистозный цистит*). Эти два процесса часто сопутствуют друг другу, тогда говорят о *кистозно-железистом цистите*. В случае железистого цистита обнаруживаются бокаловидные клетки, а эпителий имеет сходство со слизистой кишечника (*тонко-* или *толстокишечная метаплазия*). Оба вида цистита являются случайными находками в относительно нормальном мочевом пузыре, но могут встречаться при наличии воспаления и метаплазии. Поражения с выраженной кишечной метаплазией не связаны с повышенным риском развития аденокарциномы (за исключением экстрофии) [9].

Плоскоклеточная метаплазия. В ответ на повреждение уротелий часто замещается многослойным плоским эпителием, который менее раним. Однако его надо отличать от многослойного плоского гликогенсодержащего эпителия, в норме выстилающего треугольник мочевого пузыря у женщин.

Нефрогенная аденома. Нефрогенная аденома является редким образованием. Ранее считали, что нефрогенная аденома представляет собой метаплазию уротелия, развивающуюся в ответ на повреждение [10, 11]. В настоящее время известно, что нефрогенная аденома образуется из слущенных клеток эпителия почечных канальцев, которые заполняют участки поврежденного уротелия [12]. Термин «нефрогенная аденома» отражает патогенез заболевания и схожесть гистологических изменений с почечными канальцами. Уротелий может быть локально замещен кубическим эпителием, который может формировать папиллярные разрастания. Кроме того, пролиферация канальцев в подлежащую собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря и поверхностный слой мышц детрузора может имитировать злокачественную опухоль [13]. Патологические изменения обычно не превышают 1 см в диаметре, однако могут быть весьма объемными и клинически напоминать злокачественную опухоль.

ОПУХОЛИ

Рак мочевого пузыря в США составляет ≈ 7% всех злокачественных опухолей и 3% в структуре смертности от злокачественных заболеваний [14]. Около 95% опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное происхождение, остальные — мезенхимальное (табл. 21.2).

ТАБЛИЦА 21.2 Опухоли мочевого пузыря

Эпителиальные опухоли
Уротелиальные опухоли
Экзофитная папиллома
Инвертированная папиллома
Папиллярное новообразование с низким потенциалом озлокачествления
Папиллярная карцинома низко- или высокодифференцированная
Плоская неинвазивная карцинома
Смешанная карцинома
Аденокарцинома
Мелкоклеточная карцинома
Мезенхимальные опухоли
Саркомы

Эпителиальные опухоли

Большинство эпителиальных опухолей образуются из уротелия (переходных клеток), поэтому их называют *уротелиальными* или *переходно-клеточными опухолями*. Уротелиальные опухоли составляют ≈ 90% всех опухолей мочевого пузыря и варьируют от маленьких доброкачественных опухолей, которые могут никогда не трансформироваться в злокачественные, до агрессивных опухолей с большим риском летальности. Многие уротелиальные опухоли являются первично множественными. Уротелиальные опухоли наиболее часто локализуются в мочевом пузыре, но могут локализоваться в любом месте, где есть уротелий, — от почечной лоханки до дистальной части уретры.

Выделяют два предраковых поражения, имеющих высокий риск трансформации в инвазивную уротелиальную карциному: *папиллома* (неинвазивная папиллярная опухоль) и *плоская неинвазивная карцинома*. Чаще наблюдаются папилломы, которым предшествует папиллярная гиперплазия уротелия [15]. Эти опухоли характеризуются рядом атипических признаков, и классификация опухолей зависит от их биологического поведения. Плоская неинвазивная уротелиальная карцинома относится к группе карциномы *in situ*. Как обсуждалось в главе 7, термин «карцинома *in situ*» используют для обозначения изменений эпителия с признаками злокачественности без инвазии за пределы базальной мембраны [16]. Такие изменения соответствуют атипии высокой степени.

У ≈ 50% пациентов с инвазивной карциномой мочевого пузыря обнаружение предраковых поражений не представляется возможным, поскольку на момент обследования эти больные уже имеют крупное, нередко изъязвленное высокозлокачественное образование, которое инвазирует стенку мочевого пузыря, тем самым нарушая структуру предракового поражения. Ухудшает прогноз инвазия опухоли в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря, но основной причиной снижения выживаемости является инвазия в детрузор. В последнем случае уровень 5-летней летальности составляет 30%.

В табл. 21.3 приведены две основные классификации этих опухолей. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 г. подразделяет все уротелиальные опухоли на доброкачественные папилломы и новообразования с низким потенциалом озлокачествления и уротелиальные карциномы трех степеней злокачественности. Последняя классификация, основанная на положениях, принятых International Society of Urological Pathology (ISUP) в 1998 г., и уточненная ВОЗ в 2004 г., включает доброкачественные папилломы, новообразования с низким потенциалом озлокачествления и низко- и высокодифференцированные уротелиальные карциномы [16, 17].

ТАБЛИЦА 21.3 Классификации уротелиальных опухолей

Классификация ВОЗ
Уротелиальная папиллома
Уротелиальное новообразование с низким потенциалом озлокачествления
Папиллярная уротелиальная карцинома, степень 1
Папиллярная уротелиальная карцинома, степень 2
Папиллярная уротелиальная карцинома, степень 3
Классификация ВОЗ/ISUP
Уротелиальная папиллома
Уротелиальное новообразование с низким потенциалом озлокачествления
Папиллярная уротелиальная карцинома высокодифференцированная
Папиллярная уротелиальная карцинома низкодифференцированная

ISUP — International Society of Urological Pathology; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Морфология. Существует четыре морфологических варианта уротелиальных опухолей: от истинно папиллярных до узловых или плоских (рис. 21.6). Папиллярные новообразования представляют собой приподнятые над эпителием разрастания красного цвета, варьирующие по размеру от небольших, не превышающих 1 см в диаметре, до крупных, размером 5 см (рис. 21.7). При мультицентрическом росте опухоль может иметь разный вид. Как было отмечено ранее, гистологические различия могут варьировать от доброкачественной папилломы до высокоагрессивных анапластических видов рака. Большинство папиллярных опухолей являются высокодифференцированными. Распространенная локализация — боковая или задняя стенка дна мочевого пузыря.

Уротелиальные папилломы составляют около 1% всех опухолей мочевого пузыря и чаще встречаются у молодых пациентов [18]. Обычно это *экзофитные папилломы* — солитарные, небольшие (0,5–2,0 см) нежные структуры на ножке. Центральный стержень каждого пальцевидного сосочка состоит из рыхлой, фиброваскулярной ткани, покрытой эпителием, который *гистологически идентичен нормальному уротелию* (рис. 21.8). Рецидивы и прогрессирование такой опухоли наблюдаются редко, тем не менее пациентов следует длительно наблюдать. *Инвертированные папилломы* представляют собой анастомозирующие тяжи цитологически неизмененного уротелия, распространяющиеся к собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря [19, 20]. Эти доброкачественные новообразования иссекают хирургическим путем.

Папиллярные уротелиальные новообразования с низким потенциалом озлокачествления гистологически сходны с папилломой и отличаются только утолщенным уротелием или диффузным увеличением ядер. Фигуры митоза обнаруживают редко. При цистоскопии папиллярные уротелиальные новообразования с низким потенциалом озлокачествления часто выглядят более крупными, чем папилломы, и могут быть неотличимы от низко- и высокодифференцированных папиллярных злокачественных опухолей. Папиллярные уро-

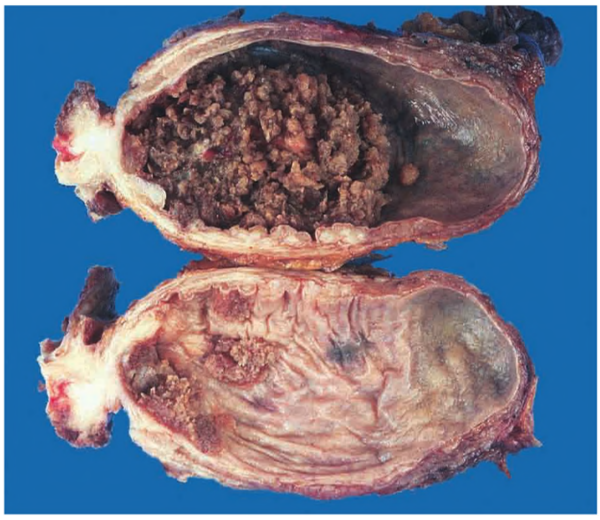


РИС. 21.7 Большая папиллярная опухоль (*вверху*) в верхнем фрагменте разрезанного мочевого пузыря. В нижнем фрагменте видны меньшие по размеру множественные папиллярные новообразования [предоставлено Dr. Fred Gilkey, Sinai Hospital, Baltimore, MD].

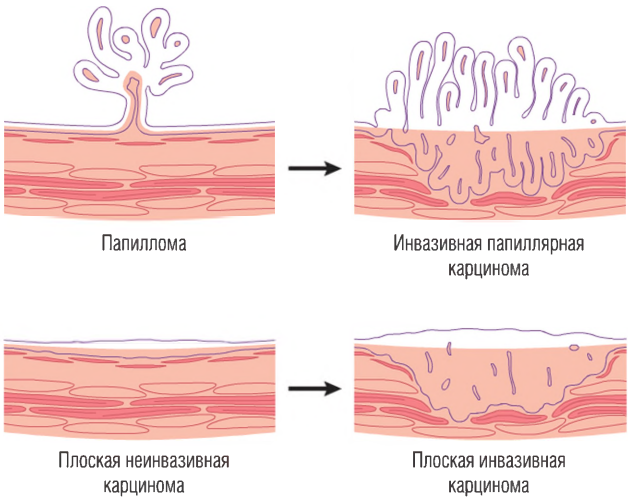


РИС. 21.6 Морфологические варианты опухолей мочевого пузыря.

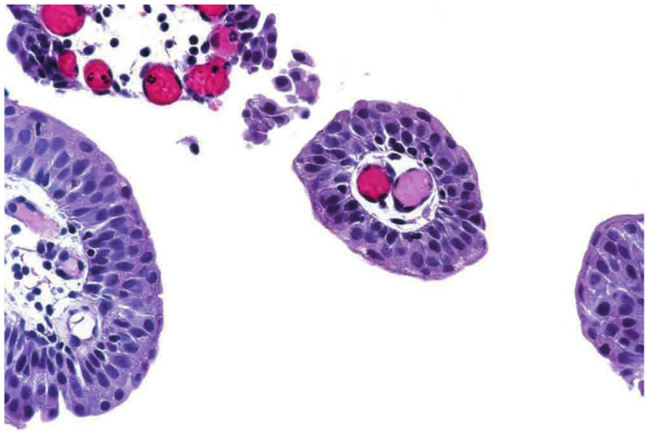


РИС. 21.8 Папиллома состоит из маленьких папиллярных пальцевидных сосочков, покрытых нормальным уротелием.

телиальные новообразования с низким потенциалом озлокачествления могут рецидивировать, сохраняя свою морфологию, но не склонны к инвазивному росту и редко трансформируются в более злокачественную опухоль, которая характеризуется инвазией и прогрессированием.

Высокодифференцированные папиллярные уротелиальные карциномы имеют упорядоченное гистологическое и клеточное строение. Сохранены клеточная полярность и комплексность. Наблюдаются минимальные, но четко выраженные признаки ядерной атипии: отдельные гиперхромные ядра, редкие фигуры митоза, преимущественно в направлении основания, и небольшие различия в размере и форме ядер (рис. 21.9). Высокодифференцированная карцинома может рецидивировать, несмотря на то что нечасто растет инвазивно. Эти опухоли редко представляют опасность для жизни пациента.

Низкодифференцированные папиллярные уротелиальные карциномы состоят из утративших межклеточные контакты клеток с крупными гиперхромными ядрами. Эти опухолевые клетки слущиваются и попадают в мочу, в результате на базальной мембране могут остаться только единичные клетки карциномы. Для некоторых опухолевых клеток характерна полная анаплазия. Часто встречаются фигуры митоза, нередко атипичные. Наблюдаются структурная атипия и нарушение клеточной полярности (рис. 21.10). Эти опухоли характеризуются более высоким риском инвазии в мышечный слой и прогрессирования, чем высокодифференцированные новообразования, а наличие инвазии свидетельствует о значительном метастатическом потенциале.

По данным литературы, менее 10% высокодифференцированных опухолей являются инвазивными, в то время как инвазия наблюдается в 80% случаев низкодифференцированных карцином [21, 22]. Агрессивные опухоли сначала распространяются в стенку мочевого пузыря, а на более поздних стадиях — в предстательную железу, семенные пузырьки, мочеточники и забрюшинное пространство. В некоторых случаях образуются свищевые ходы во влагалище и прямую кишку. Около 40% опухолей с глубокой инвазией метастазируют в регионарные лимфоузлы. В дальнейшем происходит гематогенная диссеминация, преимущественно в печень, легкие и костный мозг.

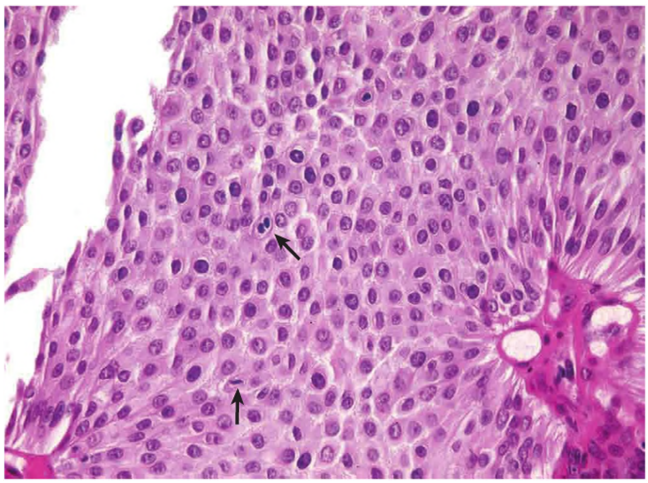


РИС. 21.9 Высокодифференцированная папиллярная уротелиальная карцинома характеризуется более толстой эпителиальной выстилкой, чем у папилломы, единичными гиперхромными ядрами и фигурами митоза (*стрелки*).

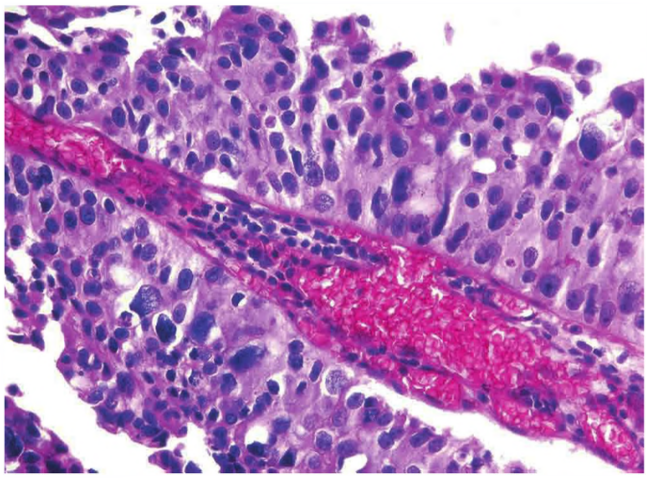


РИС. 21.10 Низкодифференцированная папиллярная уротелиальная карцинома с выраженной клеточной атипией.

Плоская неинвазивная уротелиальная карцинома отличается наличием цитологически злокачественных клеток в уротелии (рис. 21.11Б) [16, 23–26]. Плоская неинвазивная уротелиальная карцинома может характеризоваться как клеточной атипией во всех слоях уротелия, так и наличием в неизмененном уротелии отдельных злокачественных клеток (последнее называют *педжетоидным распространением*). Обычно такая опухоль макроскопически выглядит как участок гиперемированного, зернистого, утолщенного эпителия без выраженного роста в полость мочевого пузыря. Как

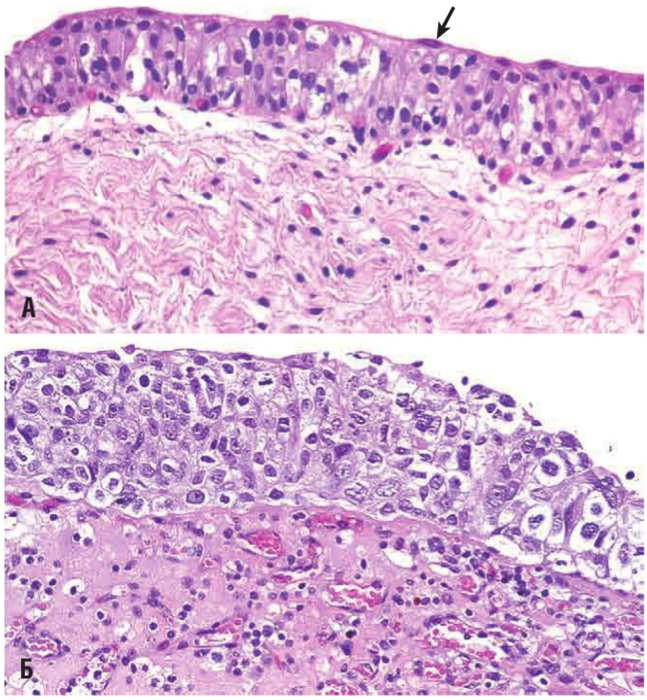


РИС. 21.11 **(А)** Неизмененный уротелий с хорошо развитым слоем зонтичных клеток с одинаковыми ядрами (*стрелка*). **(Б)** Плоская неинвазивная уротелиальная карцинома, содержащая большое количество клеток с увеличенными и плеоморфными ядрами.

правило, определяется мультифокальный рост с поражением большей части поверхности мочевого пузыря и распространением на мочеточники и уретру. Без лечения карцинома *in situ* переходит в инвазивную в 50–75% случаев.

Инвазивной уротелиальной карциноме (рис. 21.12) предшествует неинвазивная уротелиальная карцинома, обычно низкодифференцированная или карцинома *in situ*. Инвазия в мышечный слой имеет большое прогностическое значение, а ошибки по стадированию во время биопсии представляют серьезную проблему. Прогноз определяется по глубине инвазии на момент постановки первичного диагноза (табл. 21.4). Почти все инфильтративные уротелиальные карциномы являются низкодифференцированными, поэтому градация инфильтративного компонента в этом случае не столь важна в отличие от значимости градации неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы.

Редкими видами уротелиальной карциномы являются гнездный вариант с обманчиво малоизмененной цитологией, лимфоэпителиомоподобная карцинома и микропапиллярная карцинома [27–32].

Другие эпителиальные опухоли. *Плоскоклеточные карциномы* составляют 3–7% опухолей мочевого пузыря в США, но в странах, эндемичных по шистосомозу, они встречаются гораздо чаще [33, 34]. Карциномы, полностью состоящие из плоских эпителиальных клеток, почти всегда обусловлены постоянным раздражающим воздействием и хроническим воспалением. Уротелиальные карциномы с участками плоскоклеточной карциномы (*смешанные опухоли*) встречаются чаще, чем чисто плоскоклеточные карциномы. Для большинства опухолей характерны инвазия, грибовидный рост или инфильтрация и изъязвление. Степень клеточной дифференцировки широко варьирует: от высокодифференцированных образований, продуцирующих большое количество кератина, до анапластических опухолей с фокальными признаками плоскоклеточной дифференцировки.

РИС. 21.12 В просвете мочевого пузыря видна низкодифференцированная инвазивная переходно-клеточная карцинома на поздней стадии. Многоузловое новообразование прорастает в просвет мочевого пузыря и распространяется на значительную его часть. Желтые участки — зоны изъязвления и некроза.

ТАБЛИЦА 21.4 Клиническая классификация рака мочевого пузыря по AJCC/UICC

Глубина инвазии	Характеристика
Ta	Неинвазивный, папиллярный
Tis	Карцинома *in situ*
T1	Инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря
T2	Инвазия в мышечный слой мочевого пузыря
T3a	Микроскопическая внепузырная инвазия
T3b	Макроскопическая внепузырная инвазия
T4	Поражение соседних структур

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

Аденокарциномы мочевого пузыря — редкие опухоли, гистологически идентичные аденокарциномам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [35, 36]. Некоторые из них образуются из рудиментов урахуса или ассоциируются с выраженной кишечной метаплазией (*см.* ранее).

Мелкоклеточные карциномы мочевого пузыря неотличимы от мелкоклеточной карциномы легкого и, как правило, ассоциируются с уротелиальной карциномой, плоскоклеточной карциномой или аденокарциномой мочевого пузыря [37].

Эпидемиология и патогенез. Карцинома мочевого пузыря чаще встречается у мужчин, в основном городских жителей развитых стран. Соотношение мужчин и женщинам составляет ≈ 3 : 1. Около 80% больных раком мочевого пузыря — пациенты в возрасте 50–80 лет. Карцинома мочевого пузыря, за редким исключением, не является семейным заболеванием.

В развитии уротелиальной карциномы играют ключевую роль следующие факторы:

- *курение* имеет большое значение в развитии уротелиальной карциномы — увеличивает риск заболевания в 3–7 раз в зависимости от интенсивности и стажа курения. 50–80% всех карцином мочевого пузыря у мужчин связаны с курением сигарет (сигары, трубки и бездымный табак ассоциируются с меньшим риском);

- *воздействие ароматических аминов*, особенно 2-нафтиламина и его производных, рассмотрено при описании химического канцерогенеза (*см.* главу 7). Рак развивается через 15–40 лет после первого воздействия;
- *инвазия S. haematobium* в эндемичных районах (Египет, Судан). Яйца гельминта, отложенные в стенке мочевого пузыря, поддерживают в ней хронический воспалительный процесс, который приводит к прогрессирующей плоскоклеточной метаплазии и дисплазии слизистой и иногда неоплазии. 70% опухолей являются плоскоклеточными, остальные — уротелиальными или железистыми (реже);
- *длительный прием анальгетиков* (*см.* главу 20);
- *длительный и в больших дозах прием циклофосфамида* (иммуносупрессивного препарата) приводит к геморрагическому циститу и повышает риск рака мочевого пузыря;
- *облучение мочевого пузыря* по поводу других злокачественных опухолей малого таза увеличивает риск уротелиальной карциномы. В этом случае рак мочевого пузыря развивается через много лет после лучевой терапии.

Установлено несколько генетических изменений, наблюдаемых при уротелиальной карциноме [38–42]. Наиболее распространены (30–60%) моносомия по 9-й хромосоме или делеции 9p и 9q наряду с делециями 17p, 13q, 11p и 14q. Делеции 9-й хромосомы являются единственными изменениями, часто встречающимися при поверхностных папиллярных опухолях и иногда — при плоских неинвазивных карциномах.

Делеции 9p (9p21) затрагивают ген-супрессор опухолей *p16/INK4a*, который кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK) (*см.* главу 7), а также ген-супрессор опухолей *p15* (локус его на плече хромосомы 9q еще не установлен). Многие инвазивные уротелиальные карциномы также имеют делеции 17p (локус гена *p53*) и мутации *p53*, указывающие на то, что изменения *p53* играют определенную роль в развитии уротелиального рака. Мутации гена *p53* выявляют также при карциноме *in situ*.

На основе этих данных для мочевого пузыря была предложена гипотеза двух путей онкогенеза. *Первый путь* запускается при наличии делеций 9p и 9q, что ведет к развитию поверхностных папиллярных опухолей, некоторые из которых при наличии мутации гена *p53* могут перейти в стадию инвазии. *Второй путь*, возможно, инициируется мутациями гена *p53* и способствует формированию карциномы *in situ*, а при утрате 9-й хромосомы карцинома становится инвазивной (*см.* главу 7).

Клинические признаки. Классическим проявлением опухолей мочевого пузыря является *безболевая гематурия*. Это основное и иногда единственное клиническое проявление. Гематурия может сочетаться с поллакиурией, императивными позывами и дизурией. Вслед за вовлечением в процесс устьев мочеточников может последовать развитие пиелонефрита или гидронефроза. Около 60% новообразований на момент обнаружения являются одиночными, и 70% не распространяются за пределы мочевого пузыря.

Уротелиальные опухоли, независимо от степени злокачественности, склонны к рецидивированию после резекции, причем *рецидивирующие опухоли* могут иметь более высокую степень злокачественности. Риск рецидива и прогрессирования зависит от нескольких факторов: размера опухоли, стадии, степени злокачественности, мультицентрического роста, частоты предшествующих рецидивов и наличия дисплазии и/или карциномы *in situ* в слизистой оболочке в области резекции [43–48]. Следует обратить внимание, что большинство рецидивирующей опухолей возникает в других участках мочевого пузыря. В некоторых наблюдениях появившаяся *de novo* опухоль является иной опухолью, а в других случаях имеет те же клональные аномалии, что и первичная опухоль, и представляет собой истинный ее рецидив, вызванный отделением и имплантацией клеток исходной опухоли.

Прогноз зависит от степени злокачественности папиллярной опухоли и стадии на момент постановки диагноза. Папилломы, папиллярные уротелиальные карциномы с низким потенциалом озлокачествления и высокодифференцированные папиллярные уротелиальные карциномы характеризуются 10-летней выживаемостью на уровне 98% (независимо от количества рецидивов). Лишь у немногих пациентов (< 10%) наблюдается прогрессирование заболевания с повышением степени злокачественности.

Низкодифференцированные папиллярные уротелиальные карциномы характеризуются инвазивным ростом и приводят к летальному исходу в ≈ 25% случаев. У пациентов с первичной карциномой *in situ* (*de novo*) в отличие от пациентов с карциномой *in situ*, ассоциированной с инфильтративной уротелиальной карциномой, опухоль реже трансформируется в рак с инвазией в мышечную стенку (28% vs 59%) и реже приводит к летальному исходу (7% vs 45%) [49]. При распространении инвазивной уротелиальной карциномы на собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря уровень смертности достигает 30%. В целом плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома имеют худший прогноз по сравнению с уротелиальной карциномой, хотя по стадиям не имеют различий.

С клинической точки зрения важны раннее выявление и адекватное ведение таких пациентов. Следует также отметить, что 50% инвазивных опухолей мочевого пузыря характеризуются инвазией в мышечный слой и, соответственно, плохим прогнозом, несмотря на проводимое лечение. Основным этапом ранней диагностики опухоли мочевого пузыря является проведение цистоскопии и биопсии. Также имеют значение цитологическое исследование и новейшие тесты, позволяющие определить: (1) наличие в моче различных маркеров (фактор H системы комплемента человека, теломераза, продукты деградации пары фибрин–фибриноген, слизистые секреты, карциноэмбриональный антиген, гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, белки ядерного матрикса); (2) хромосомные аномалии в клетках, содержащихся в моче (с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*) [50, 51]. Главным огра-

ничением цитологического метода является неполное распознавание высокодифференцированного папиллярного новообразования, поскольку тесты, определяющие маркеры в моче, имеют относительно низкую специфичность из-за положительных результатов при состояниях, ассоциированных с повреждением уротелия.

Лечение рака мочевого пузыря зависит от степени злокачественности, стадии и вида опухоли — плоской или папиллярной [52]. При небольших локальных высокодифференцированных папиллярных опухолях первичное хирургическое вмешательство — *трансуретральная резекция*, которая одновременно является диагностической. В этих случаях пациентам на протяжении всей жизни необходимо периодически выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи с целью своевременной диагностики рецидива. Продолжается разработка менее инвазивного метода контроля рецидива опухоли и увеличения интервала между цистоскопиями. После заживления участка биопсии пациенты с повышенным риском рецидива и/или прогрессирования (с карциномой *in situ*, с мультифокальной низкодифференцированной папиллярной опухолью с высокой частотой рецидивов или ассоциированной с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря) получают местную иммунотерапию в виде внутрипузырной инстилляции ослабленных штаммов бактерий туберкулеза — бацилл *Calmette–Guerin* (БЦЖ). Эти бациллы вызывают местную воспалительную реакцию, которая разрушает опухоль.

Радикальную цистэктомию обычно выполняют при: (1) опухолях, прорастающих в мышечный слой мочевого пузыря; (2) карциноме *in situ* или низкодифференцированной папиллярной опухоли, устойчивой к БЦЖ; (3) карциноме *in situ*, распространяющейся на простатическую часть уретры и ниже протоков предстательной железы, где БЦЖ не сможет контактировать с опухолевыми клетками. При распространенном раке мочевого пузыря проводят химиотерапию.

Мезенхимальные опухоли

Доброкачественные опухоли. В мочевом пузыре встречаются различные доброкачественные мезенхимальные опухоли с признаками, характерными для аналогичных опухолей других локализаций. Наиболее часто наблюдаются *лейомиомы* [53]. Они представляют собой изолированные, интрамуральные, инкапсулированные, овальные или сферические образования, различные по размеру (иногда достигают нескольких сантиметров).

Саркомы. Истинные саркомы редко встречаются в мочевом пузыре. Воспалительные миофибробластические опухоли и различные карциномы могут характеризоваться саркомоподобным ростом и гистологически могут быть ошибочно приняты за саркомы [54, 55]. В целом саркомы обычно крупных размеров (10–15 см в диаметре) и пролабируют в просвет мочевого пузыря. Их мягкая, мясистая консистенция и серовато-белый цвет свидетельствуют о саркоматозной природе. У детей наиболее часто встречаются *эмбриональные рабдомиосаркомы* [56]. В некоторых случаях они представляют собой полипообразные гроздевидные образования (*ботриоидная саркома*). У взрослых чаще всего диагностируют *лейомиосаркому* (*см.* главу 26) [53].

Вторичные опухоли

Появление вторичной злокачественной опухоли в мочевом пузыре чаще связано с непосредственным распространением первичной опухоли из соседних органов — шейки матки, тела матки, предстательной железы и прямой кишки. Лимфомы могут поражать мочевой пузырь как компонент системного заболевания, но иногда могут развиваться как первичные лимфомы мочевого пузыря [57].

ОБСТРУКЦИЯ

Обструкция шейки мочевого пузыря имеет важное клиническое значение, главным образом из-за ее влияния на почки. У мужчин основной причиной обструкции является увеличение предстательной железы из-за доброкачественной гиперплазии (рис. 21.13). У женщин обструкция мочевого пузыря наблюдается редко и часто обусловлена цистоцеле. Редкие причины обструкции: (1) врожденные стриктуры уретры; (2) воспалительные стриктуры уретры; (3) воспалительный фиброз и контрактура мочевого пузыря; (4) опухоли мочевого пузыря, как доброкачественные, так и злокачественные; (5) инвазия опухоли в шейку мочевого пузыря из прилегающих органов; (6) механическая обструкция инородным телом или конкрементами; (7) нарушение иннервации мочевого пузыря, приводящее к развитию нейрогенного мочевого пузыря.

Морфология. На ранних стадиях наблюдается лишь небольшое утолщение стенки мочевого пузыря, вызванное *гипертрофией* гладких мышц. По мере прогрессирования гипертрофии отдельные мышечные пучки увеличиваются значительно и образуют *трабекулы* в стенке пузыря. С течением времени формируются *крипты*, которые затем трансформируются в *дивертикулы*.

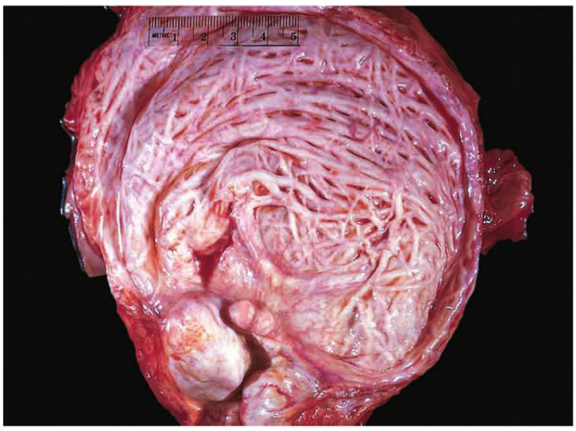


РИС. 21.13 Гипертрофия и трабекулярность стенки мочевого пузыря, вызванные полиповидной гиперплазией предстательной железы.

В некоторых случаях острой обструкции или в терминальной стадии болезни, когда нормальные рефлекторные механизмы нарушены, может наблюдаться чрезмерное растяжение мочевого пузыря, который может выходить за пределы малого таза и даже достигать уровня пупка. В этих случаях стенка пузыря сильно истончена, а складчатость отсутствует.

Уретра

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Уретрит традиционно делят на гонококковый и негонококковый. *Гонококковый уретрит* является одним из первых клинических проявлений венерической инфекции. *Негонококковый уретрит* может быть вызван различными бактериями, среди которых преобладают *E. coli* и другие представители кишечной флоры. Уретрит часто сопровождается развитием цистита у женщин и простатита у мужчин. Во многих случаях бактерии не удается выделить. Различные штаммы *Chlamydia* spp. (например, *C. trachomatis*) служат причиной 25–60% негонококковых уретритов у мужчин и ≈ 20% у женщин. Симптомы уретрита также часто вызывают *Mycoplasma* spp. (*U. urealyticum*). Уретрит является составной частью *синдрома Рейтера*, который включает триаду: артрит, конъюнктивит и уретрит (*см.* главу 26).

Морфологические изменения полностью соответствуют картине воспаления в других отделах мочевыводящих путей. Поражение уретры как таковой не представляет серьезной проблемы, но может вызвать локальные болевые ощущения, зуд, учащение мочеиспускания и стать предшественником более серьезного поражения вышележащих отделов мочеполового тракта.

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Карункул уретры — это небольшое болезненное образование красного цвета и воспалительного характера, расположенное в области наружного отверстия уретры. Встречается обычно у женщин пожилого возраста. Карункул может быть покрыт неизмененной, но чрезвычайно ранимой слизистой, и малейшее повреждение способно вызвать изъязвление и кровотечение. При гистологическом исследовании определяется полип из воспаленной грануляционной ткани. Лечение — хирургическое иссечение.

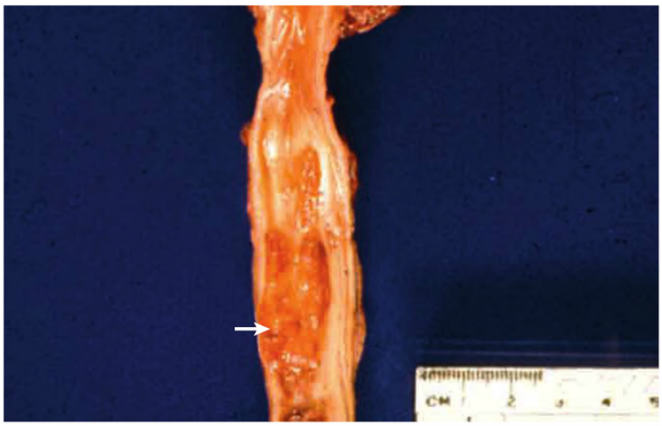


РИС. 21.14 Карцинома уретры, типичный грибовидный рост (*стрелка*).

Доброкачественные эпителиальные опухоли уретры включают плоскоклеточную и уротелиальную папилломы, инвертированную уротелиальную папиллому и кондиломы.

Болезнь Пейрони характеризуется образованием фиброзных пучков в кавернозных телах полового члена. Некоторые считают это вариантом фиброматоза, однако этиология остается загадкой. Клинически болезнь проявляется искривлением пениса и болью во время полового акта.

Первичная карцинома уретры встречается редко (рис. 21.14). Опухолевые клетки проксимальной части уретры чаще имеют уротелиальную дифференцировку и аналогичны таковым уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Для дистальной части уретры более характерны плоскоклеточные карциномы. Железистые карциномы уретры встречаются реже, преимущественно у женщин. Редко наблюдаются светлоклеточные аденокарциномы. Некоторые новообразования уретры подобны опухолям мочевого пузыря и возникают в результате метаплазии или, реже, из периуретральных желез. Рак простатической части уретры обнаруживают при поражении предстательной железы.

МУЖСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Половой член

Среди заболеваний полового члена выделяют врожденные аномалии, воспалительные заболевания и опухоли. Наиболее важны последние две группы. Венерические инфекции (например, сифилис и гонорея) обычно манифестируют поражением именно полового члена. Карцинома полового члена в Северной Америке встречается нечасто.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Известно множество форм врожденных аномалий полового члена, но только некоторые из них имеют клиническое значение.

Гипоспадия и эписпадия

Мальформации наружного отверстия уретры и канала уретры могут быть связаны с аномальным расположением наружного отверстия уретры на передней поверхности пениса (*гипоспадия*) или на задней поверхности пениса (*эписпадия*) [58]. Каждая из этих аномалий может сочетаться с нарушением опущения яичек в мошонку и мальформациями мочевыводящих путей (чаще эписпадия).

Частота гипоспадии составляет ≈ 1 случай на 300 рожденных мальчиков [59]. Даже при наличии изолированного порока развития уретры гипоспадия может иметь клиническое значение, т.к. аномальное расположение наружного отверстия уретры часто ассоциируется с наличием стриктур, которые приводят к обструкции мочевыводящих путей и повышают риск развития восходящих инфекций мочевыводящих путей.

Если наружное отверстие уретры открывается близко к основанию пениса, то нормальная эякуляция и оплодотворение затруднены или полностью невозможны. Таким образом, данные аномалии могут быть причинами мужского бесплодия.

Фимоз

Когда размер кольца крайней плоти недостаточен для свободного прохождения головки пениса, говорят о наличии фимоза. Это может быть следствием неправильного развития органа, но чаще является результатом повторяющихся инфекций, которые приводят к фиброзированию кольца крайней плоти [60]. Фимоз — значимая патология, поскольку при нем невозможно проводить гигиенические процедуры головки пениса, что приводит к накоплению секрета и детрита под крайней плотью и развитию вторичных инфекций, а также, возможно, и карциномы.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Воспалительные заболевания пениса почти всегда поражают головку и крайнюю плоть (*баланопостит*) и вызваны различными специфическими и неспецифическими агентами. Специфические инфекции (например, сифилис, гонорея, паховая гранулема, венерическая лимфопатия, генитальный герпес) рассмотрены в главе 8. В данной главе будет рассмотрен только баланопостит, вызванный неспецифическими возбудителями.

Баланопостит

Типичными неспецифическими инфекционными возбудителями являются *C. albicans*, анаэробные бактерии, *Gardnerella* spp. и пиогенные бактерии [61]. Баланопостит возникает в условиях низкого уровня местной гигиены у необрезанных мужчин вследствие накопления *смегмы* (слущенных клеток эпителия, пота и детрита), которая выступает в роли местного раздражителя. Персистирование таких инфекций приводит к воспалительному рубцеванию и является частой причиной фимоза.

ОПУХОЛИ

Опухоли полового члена наблюдаются редко. Из доброкачественных опухолей наиболее часто встречается остроконечная кондилома, из злокачественных — карцинома.

Остроконечная кондилома

Остроконечная кондилома — доброкачественная опухоль, вызываемая вирусом папилломы человека (HPV), передающимся половым путем. Основным возбудителем остроконечной кондиломы служит HPV 6-го типа, реже HPV 11-го типа. Остроконечная кондилома является разновидностью вульгарных бородавок и может локализоваться на любых влажных слизистых оболочках наружных половых органов и перианальной области как у мужчин, так и у женщин.

Морфология. При локализации на половом члене чаще всего поражаются венечная борозда и внутренняя поверхность крайней плоти. Поражения представлены одиночными или множественными красными папиллярными разрастаниями, фиксированными или на ножке. Размеры кондилом варьируют от 1 мм до нескольких миллиметров (рис. 21.15). При гистологическом исследовании видна разветвленная папиллярная соединительнотканная строма, покрытая эпителием с возможным поверхностным гиперкератозом (избыточным образованием кератина) и утолщением подлежащего эпидермиса (*акантоз*) (рис. 21.16). Нормальное созревание клеток эпителия сохранено, но отмечается вакуолизация цитоплазмы клеток плоского эпителия (*койлоцитоз*), являющаяся характерным признаком инфицирования HPV (рис. 21.17). Возможна дегенеративная (вирусная) атипия клеток, однако истинная дисплазия встречается редко. Остроконечная кондилома склонна к рецидивированию, но редко трансформируется в карциному *in situ* или инвазивную карциному.

РИС. 21.15 Остроконечная кондилома полового члена.

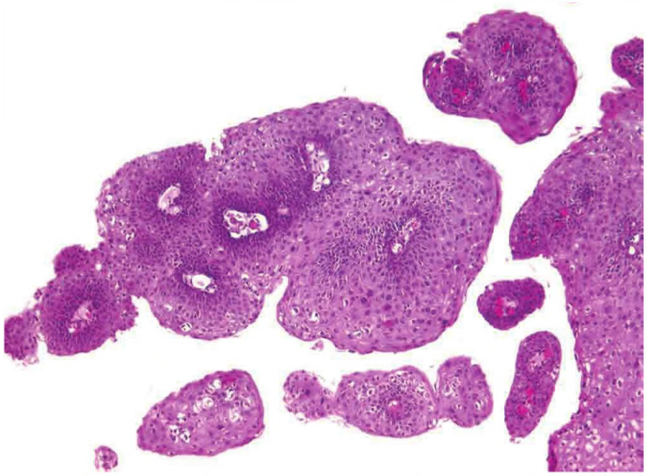


РИС. 21.16 Остроконечная кондилома полового члена. При небольшом увеличении видны папиллярная (ворсинчатая) структура опухоли и утолщение эпидермиса.

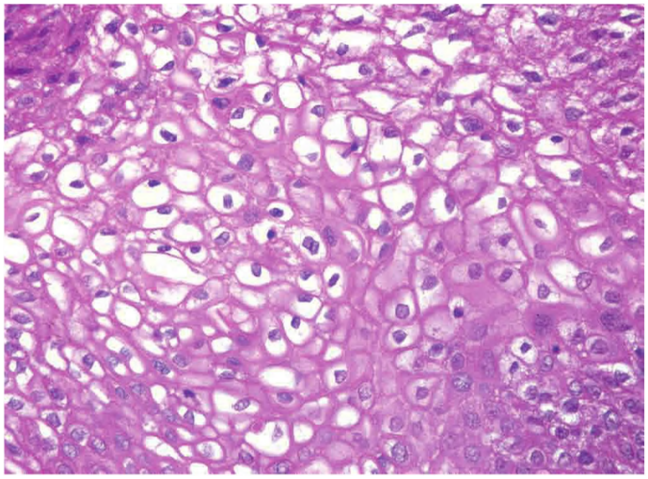


РИС. 21.17 Остроконечная кондилома полового члена. В эпителии видна вакуолизация (койлоцитоз), характерная для инфицирования HPV.

Карцинома *in situ*

Гистологические характеристики карциномы *in situ* имеют два заболевания наружных мужских половых органов: *болезнь Боуэна* и *бовеноидный папулез*. Эти заболевания четко ассоциируются с инфицированием HPV, преимущественно 16-го типа [62].

Болезнь Боуэна наблюдается как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 35 лет. У мужчин поражается кожа полового члена и мошонки. На коже появляются одиночные утолщенные серовато-белые матовые бляшки. Заболевание также может проявляться одиночными или множественными ярко-красными, иногда бархатистыми бляшками на головке пениса и на крайней плоти. Гистологически определяется несколько атипическая пролиферация эпидермиса с многочисленными митозами. Наблюдаются выраженная дисплазия клеток с крупными гиперхромными ядрами и нарушение созревания клеток (рис. 21.18). Дермально-эпидермальная граница отчетливо отделена интактной базальной мембраной. Через несколько

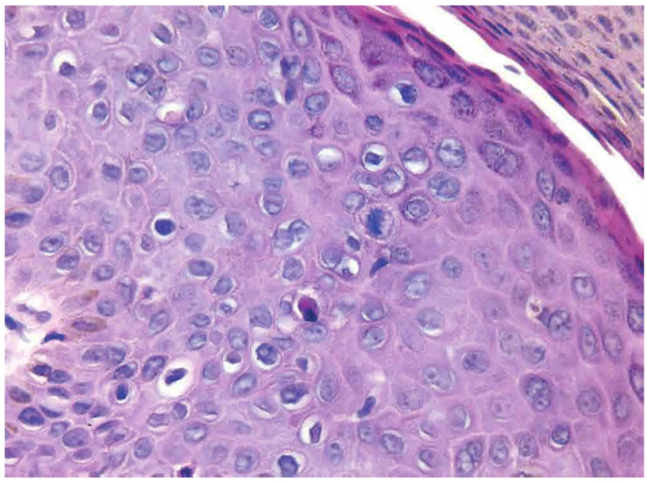


РИС. 21.18 Болезнь Боуэна полового члена. Обратите внимание на гиперхромные, диспластические, дискератотические эпителиальные клетки с редкими фигурами митоза, располагающиеся выше базального слоя. Интактная базальная мембрана почти не видна.

лет у ≈ 10% пациентов болезнь Боуэна может трансформироваться в инфильтративную плоскоклеточную карциному. Болезнь Боуэна также может сочетаться со злокачественной опухолью внутренних органов, например раком толстой кишки или молочной железы.

Бовеноидный папулез наблюдается у сексуально активных взрослых (более молодых, чем при болезни Боуэна). Клинически проявляется множественными красновато-коричневыми папулезными образованиями. Гистологически бовеноидный папулез неотличим от болезни Боуэна и также ассоциируется с HPV 16-го типа, однако бовеноидный папулез практически никогда не трансформируется в инвазивную карциному и во многих случаях спонтанно регрессирует.

Инвазивная карцинома

Плоскоклеточная карцинома полового члена — злокачественная опухоль, частота которой в разных регионах варьирует. Так, в США плоскоклеточная карцинома полового члена составляет менее 1% злокачественных эпителиальных опухолей у мужчин, а в отдельных регионах Азии, Африки и Южной Америки — от 10 до 20% всех злокачественных эпителиальных опухолей у мужчин. Обрезание дает некоторую защиту, поэтому этот вид рака редко диагностируют у евреев и мусульман. Известно, что обрезание облегчает гигиену наружных половых органов и уменьшает контакт с канцерогенами смегмы и вероятность инфицирования потенциально онкогенными типами HPV. При плоскоклеточной карциноме полового члена в ≈ 50% случаев определяют дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) HPV [62]. HPV 16-го типа встречается чаще, но также возможен HPV 18-го типа. Курение сигарет увеличивает риск развития рака полового члена [63]. Возраст пациентов со злокачественной опухолью полового члена обычно варьирует от 40 до 70 лет.

Морфология. Плоскоклеточная карцинома полового члена, как правило, локализуется на головке и внутрен-

ней поверхности крайней плоти рядом с венечной бороздой. Различают два варианта плоскоклеточной карциномы полового члена — *папиллярный* и *плоский*. Папиллярные образования внешне похожи на цветную капусту и напоминают остроконечную кондилому. Плоские образования — это участки утолщенного эпителия с помутнением и растрескиванием поверхности слизистой оболочки уретры. При прогрессировании злокачественного процесса папулы изъязвляются (рис. 21.19). Гистологически как папиллярные, так и плоские образования являются вариантами плоскоклеточной карциномы с различной степенью дифференцировки. *Веррукозная карцинома* представляет собой экзофитный вариант высокодифференцированной плоскоклеточной карциномы, имеющей низкий потенциал озлокачествления. Опухоль характеризуется местно инвазивным ростом, метастазирует редко. К другим, более редким вариантам плоскоклеточной карциномы полового члена относятся *базалоидный*, *бородавчатый* и *папиллярный* [64, 65].

Клинические признаки. Инвазивная плоскоклеточная карцинома полового члена отличается медленным местно инвазивным ростом. Нередко проходит больше года с начала развития рака полового члена до момента обращения пациента за медицинской помощью [66]. Новообразования безболезненны до вторичного изъязвления и инфицирования. Метастазы в паховые лимфоузлы характерны для ранней стадии, а отдаленные метастазы появляются исключительно редко, только при значительном прогрессировании опухоли. Клиническое определение вовлечения регионарных лимфоузлов весьма неточно. У 50% мужчин с плоскоклеточной карциномой полового члена при наличии увеличенных паховых лимфоузлов гистологически определяется лишь реактивная лимфоидная гиперплазия. Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса. 5-летняя выживаемость у лиц с ограниченными опухолями без инвазии в паховые лимфоузлы составляет 66%, в то время как наличие метастазов в лимфоузлах снижает 5-летнюю выживаемость до 27%.

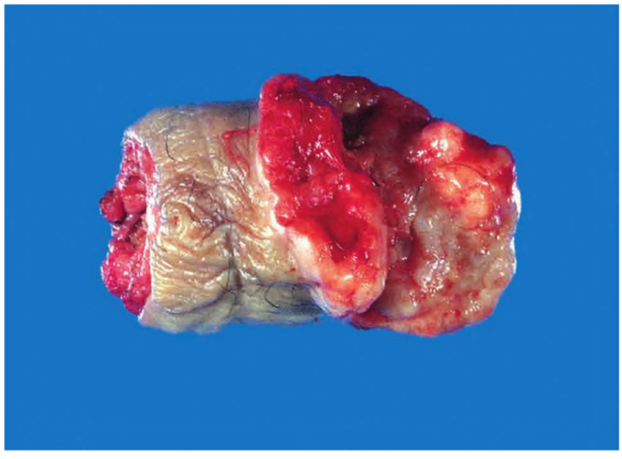


РИС. 21.19 Карцинома полового члена. Головка деформирована твердыми изъязвленными инфильтративными опухолевыми массами.

Яички и придатки яичек

Яички и их придатки поражаются при различных заболеваниях. Наиболее важными и распространенными болезнями придатков яичек являются воспалительные заболевания, а яичек — опухоли.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Врожденные аномалии развития яичек крайне редки. К ним относятся: (1) крипторхизм (неопущение яичек в мошонку); (2) отсутствие одного или обоих яичек; (3) синорхизм (сращение яичек).

Крипторхизм

Крипторхизм встречается у ≈ 1% мальчиков в возрасте 1 года [67]. Данная аномалия характеризуется полным или частичным неопущением яичек из брюшной полости в мошонку. Обычно эта патология — изолированный порок развития, но может сочетаться с другими мальформациями мочеполового тракта, например с гипоспадией.

Опущение яичек проходит через две морфологически и гормонально различные стадии [68]. На первой, *трансабдоминальной стадии* яички располагаются в нижнем этаже брюшной полости или у входа в малый таз. Считается, что эту стадию контролирует гормон, называемый *фактором регрессии мюллеровых протоков*. На второй, *пахово-мошоночной стадии* яички опускаются через паховый канал в мошонку. Эта стадия является андроген-зависимой и, возможно, регулируется андроген-индуцированным выделением из бедренно-полового нерва пептида, связанного с геном кальцитонина. Опущение яичек может остановиться на любой стадии, однако это редко происходит на трансабдоминальной стадии (5–10%). У большинства пациентов неопустившиеся яички пальпируются в паховом канале. Крипторхизм редко ассоциируется с четко выраженным гормональным нарушением. Крипторхизм протекает полностью бессимптомно и выявляется случайно либо самим пациентом, либо врачом, который при обследовании обнаруживает, что в мошонке яичек нет.

Морфология. Крипторхизм, как правило, односторонний (75%). Гистологические изменения в неопустившихся яичках начинаются не ранее 2-летнего возраста и характеризуются нарушением развития зародышевых клеток, обусловленным выраженным гиалинозом и утолщением базальной мембраны семенных канальцев (рис. 21.20). В итоге канальцы трансформируются в плотные тяжи из гиалиновой соединительной ткани, окруженной выраженными базальными мембранами. Наблюдается сопутствующее разрастание интерстициальной стромы. Скудно представленные клетки Лейдига становятся более заметными. При прогрессирующей атрофии канальцев неопустившиеся яички становятся маленькими и плотными в результате склеротических изменений. У мужчин с односторонним крипторхизмом гистологические изменения, связанные с недостаточностью зародышевых клеток, также наблюдаются в опустившемся яичке.

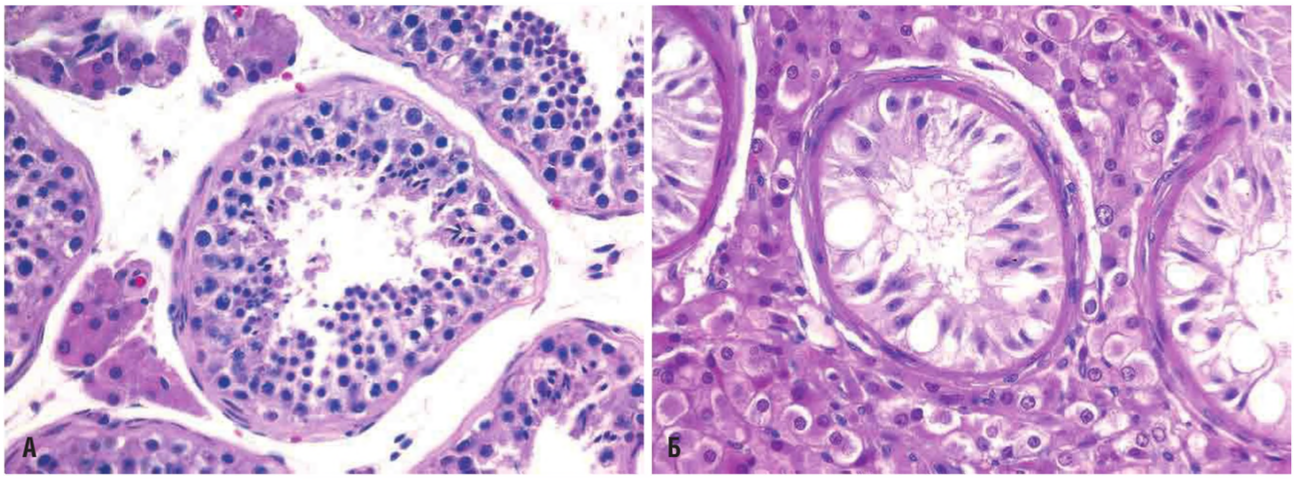


РИС. 21.20 **(А)** Активный сперматогенез в канальцах здорового яичка. **(Б)** Атрофия яичка при крипторхизме. В канальцах есть клетки Сертоли, но нет сперматогенеза. Наблюдаются утолщение базальных мембран и заметное увеличение интерстициальных клеток Лейдига.

Помимо бесплодия крипторхизм может стать причиной других заболеваний. При расположении яичек в паховом канале повышается вероятность их травмирования и раздавливания между связками и костями. В 10–20% случаев крипторхизму сопутствует паховая грыжа. Кроме того, в неопустившихся яичках повышен риск развития злокачественных опухолей [69]. В большинстве случаев яички, расположенные в паховом канале, опускаются в мошонку самостоятельно в течение первого года. Если этого не происходит, нужна хирургическая коррекция в возрасте около 2 лет (до появления гистологических изменений) [70]. *Орхопексия* (перемещение и фиксация яичек в мошонке) не гарантирует фертильности — нарушения сперматогенеза имеют 10–60% пациентов, подвергшихся хирургической репозиции яичек [67, 70], однако снижается риск развития рака (причина этого по-прежнему не ясна). По данным некоторых исследований, односторонняя орхопексия, выполненная до 10-летнего возраста, является профилактикой развития рака [71], но с этим согласны не все исследователи [72]. Злокачественная трансформация может произойти в контралатеральном, самостоятельно опустившемся яичке. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что крипторхизм обусловлен нарушением дифференцировки клеток и развития яичек, которое не связано с их анатомическим расположением.

РЕГРЕССИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Атрофия и пониженная фертильность

Атрофия яичек — это регрессивные изменения в яичках, опустившихся в мошонку. Эти изменения могут быть вызваны различными причинами: (1) прогрессирующим нарушением кровоснабжения в пожилом возрасте, вызванным атеросклерозом; (2) терминальной стадией орхита; (3) крипторхизмом; (4) гипопитуитаризмом; (5) сниженным питанием или кахексией; (6) облучением; (7) длительным приемом антиандрогенов (при лечении рака предстательной железы); (8) атрофией истощения на фоне постоянной стимуляции высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH) гипофиза. Макро- и микроскопические изменения соответствуют описанным при крипторхизме. Иногда атрофия наблюдается при генетических нарушениях, таких как синдром Клайнфельтера (*см.* главу 5).

Атрофия является терминальной стадией повреждения яичек. До этой стадии есть несколько стадий, ассоциированных с пониженной фертильностью [73]. К ним относятся ослабленный сперматогенез, остановка созревания клеток и некоторые другие проявления, связанные с обструкцией семявыносящего протока. В некоторых случаях специфическую причину повреждения яичек удается установить, и, если ее устраняют до развития атрофии, функция яичек может восстановиться.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Воспалению больше подвержен придаток яичка, чем само яичко. Среди трех основных инфекций, поражающих яичко и его придаток (сифилис, гонорея и туберкулез), причиной воспаления придатка яичка почти всегда являются гонорея и туберкулез, в то время как сифилис поражает в первую очередь яичко.

Неспецифические эпидидимит и орхит

Эпидидимит и, возможно, последующий орхит обычно связаны с инфекциями мочевыводящих путей (циститом, уретритом, простатитом), которые распространяются в яичко и его придаток через семявыносящий проток или по лимфатическим капиллярам семенного канатика.

Причина эпидидимита зависит от возраста пациента. Эпидидимит редко наблюдается у детей. В этом возрасте он, как правило, связан с врожденными пороками развития мочеполовой системы и инфицированием грамотрицательными палочками. У сексуально активных мужчин моложе 35 лет основными возбудителями являются передающиеся половым путем *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, в то время как у мужчин

старше 35 лет большинство инфекций мочевыводящих путей ассоциируются с *E. coli* и *Pseudomonas* spp.

Морфология. Бактериальная инвазия приводит к развитию неспецифического острого воспаления, характеризующегося венозным полнокровием, отеком и инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами. Инфекция на ранней стадии ограничивается преимущественно интерстициальной соединительной тканью, но возможно стремительное распространение инфекции с вовлечением канальцев и развитием абсцесса или тотального гнойного расплавления придатка яичка (рис. 21.21). Нередко при наличии эпидидимита может поражаться яичко с развитием сходной воспалительной реакции. При таком воспалении яичка и его придатка часто происходит фиброзное рубцевание, что в большинстве случаев приводит к бесплодию. Интерстициальные клетки Лейдига обычно разрушаются не полностью, поэтому сексуальная активность не нарушается.

Гранулематозный орхит

Идиопатический гранулематозный орхит наблюдается в среднем возрасте и характеризуется внезапным началом, небольшой болезненностью яичка и иногда подъемом температуры. Иногда заболевание развивается незаметно в виде безболезненного образования, напоминающего опухоль яичка. Гистологически орхит характеризуется наличием гранулем, ограниченных семенными канальцами. Эти гранулемы напоминают туберкулы, но отличаются от них тем, что гранулематозная реакция распространяется диффузно по паренхиме яичка между семявыносящими протоками. Предполагается аутоиммунная природа заболевания, но точная причина остается неизвестной.

Специфические воспалительные заболевания

Гонорея

Распространение инфекции из задней уретры на предстательную железу, семенные пузырьки и потом на придаток яичка является типичным результатом запущенной гонококковой инфекции. Происходят воспалительные изменения, похожие на описанные при неспецифических инфекциях, с развитием открытых абсцессов придатка яичка, которые могут приводить к обширной деструкции органа. В запущенных случаях процесс распространяется на яичко и возникает гнойный орхит.

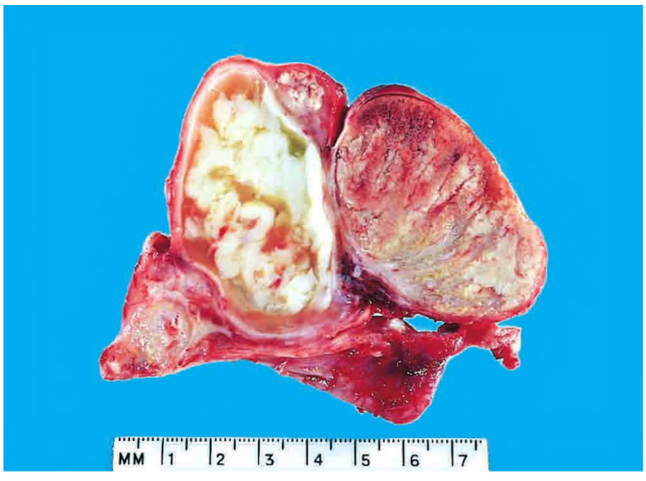


РИС. 21.21 Острый эпидидимит, вызванный гонококковой инфекцией. Придаток яичка смещен из-за абсцесса (здоровое яичко — справа).

Эпидемический паротит

Эпидемический паротит — это системное вирусное заболевание, которым чаще болеют дети школьного возраста. В этом возрасте поражение яичек наблюдается чрезвычайно редко, однако в постпубертатном периоде орхит развивается в 20–30% случаев. Как правило, острый интерстициальный орхит возникает приблизительно через неделю после появления припухлости околоушных желез.

Туберкулез

Туберкулез почти всегда начинается в придатке яичка, затем может распространиться на яичко. Инфекция характеризуется классическими для туберкулеза любой локализации морфологическими проявлениями казеозного гранулематозного воспаления.

Сифилис

Как приобретенный, так и врожденный сифилис может стать причиной поражения яичка и его придатка, однако яичко почти всегда первым вовлекается в инфекционный процесс. В большинстве случаев орхит не сопровождается эпидидимитом.

Морфологические признаки воспаления подразделяют на две формы: (1) *образование гумм*; (2) *диффузное интерстициальное воспаление*, характеризующееся отеком, лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией с типичным отличительным признаком всех сифилитических инфекций — облитерирующим эндартериитом с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками.

ПЕРЕКРУТ ЯИЧКА

Перекручивание семенного канатика обычно приводит к прекращению венозного оттока из яичка. Толстостенные артерии остаются проходимыми, что приводит к выраженному сосудистому полнокровию, которое может вызвать геморрагический инфаркт. Различают два вида перекрута яичка: (1) *неонатальный*; (2) *у взрослых*.

Неонатальный перекрут яичка происходит внутриутробно либо сразу после рождения ребенка. Какой-либо анатомический дефект, который мог бы объяснить перекрут яичка, обнаружить не удается. У взрослых перекрут яичка обычно наблюдается в юношеском возрасте и проявляется внезапной болью в области яичка. Перекрут яичка обычно не связан с травмой; внезапная боль при перекруте яичка может возникнуть даже во время сна.

Перекрут яичка относится к числу экстренных урологических ситуаций. Наружная ручная деторсия или хирургическая ревизия, проведенная в течение 6 час

после перекрута, позволяют надеяться на сохранение жизнеспособности яичка. Перекрут яичка у взрослых, в отличие от неонатального перекрута, является результатом двухстороннего анатомического дефекта, при котором яичко приобретает повышенную мобильность (*аномалия по типу языка колокола*). Для предотвращения перекрута контралатерального яичка следует провести орхопексию.

Морфология. В зависимости от длительности процесса морфологические изменения варьируют от выраженного венозного полнокровия до диффузного пропитывания кровью интерстиция и геморрагического инфаркта яичка (рис. 21.22). На этих поздних стадиях яичко сильно увеличено в размерах и превращается в мешок мягкой, некротизированной, пропитанной кровью ткани.

ОПУХОЛИ СЕМЕННОГО КАНАТИКА И ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ

Во время операции по поводу паховых грыж в проксимальной части семенного канатика часто обнаруживают *липомы*. Большинство этих образований представляют собой, вероятно, забрюшинную жировую ткань, которая попадает в паховый канал в составе грыжевого мешка, а не являются истинной опухолью.

Наиболее распространенной доброкачественной паратестикулярной опухолью является *аденоматоидная опухоль*. Несмотря на то что эти новообразования имеют мезотелиальную природу, их не называют мезотелиомами, чтобы отличить их от других мезотелиальных новообразований в этой области. Аденоматоидные опухоли обычно представляют собой маленькие узелки, типичная локализация которых — область верхнего полюса придатка яичка. Макроскопически аденоматоидные опухоли имеют четкие границы, а микроскопически характеризуются минимальной инвазией в близлежащее яичко. Важность этого новообразования заключается в том, что оно является одним из немногих, которые локализуются в непосредственной близости от яичка. Если патолог при исследовании интраоперационных замороженных срезов выявит аденоматоидную опухоль, то локальное иссечение ее может спасти пациента от орхэктомии.

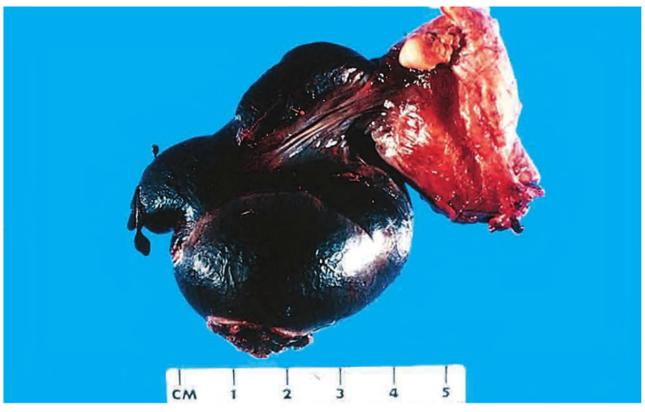


РИС. 21.22 Геморрагический инфаркт яичка, произошедший в результате перекрута яичка.

Наиболее частыми злокачественными паратестикулярными опухолями дистальной части семенного канатика являются *рабдомиосаркомы* у детей и *липосаркомы* у взрослых.

ОПУХОЛИ ЯИЧКА

Для новообразований яичка характерно разнообразие морфологических вариантов [17, 74]. Опухоли яичка делят на две основные категории: *герминогенные опухоли* и *опухоли стромы полового тяжа* (табл. 21.5). Герминогенные опухоли составляют ≈ 95% опухолей яичка. Герминогенные опухоли подразделяют на *семиномные опухоли* (к ним относят *семиному* и *сперматоцитную семиному*) и *несеминомные опухоли*. Большинство герминогенных опухолей являются агрессивными карциномами и характеризуются быстрым отдаленным метастазированием, однако возможности современной терапии позволяют вылечить многие из них [75]. Опухоли стромы полового тяжа, напротив, являются в основном доброкачественными.

Герминогенные опухоли

Распространенность опухолей яичка в США составляет ≈ 6 случаев на 100 тыс. человек. Опухоли яичка являются причиной ≈ 300 смертей в год. По необъяснимым пока причинам наблюдается прирост этих опухолей по всему миру. В возрастном диапазоне от 15 до 34 лет герминогенные опухоли находятся на первом месте среди всех опухолей у мужчин и составляют ≈ 10% в структуре летальности от злокачественных опухолей. В США герминогенные опухоли гораздо чаще встречаются у представителей европеоидной расы, чем негроидной (5 : 1).

Факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность. Распространенность герминогенных опухолей яичек зависит от факторов окружающей среды, что было продемонстрировано исследованиями миграции населения. Распространенность герминогенных опухолей яичка в Финляндии в 2 раза ниже, чем в Швеции, но частота герминогенных опухолей среди второго поколения иммигрантов из Финляндии в Швецию приближается к таковой среди шведского населения.

ТАБЛИЦА 21.5 Классификация основных опухолей яичка

Герминогенные опухоли
Семиномные опухоли
Семинома
Сперматоцитная семинома
Несеминомные опухоли
Эмбриональная карцинома
Опухоль желточного мешка (эндодермального синуса)
Хориокарцинома
Тератома
Опухоли стромы полового тяжа
Опухоль из клеток Лейдига
Опухоль из клеток Сертоли

Герминогенные опухоли яичка ассоциируются с целым спектром нарушений, известным как *синдром тестикулярной дисгенезии*. Этот синдром включает крипторхизм, гипоспадию и нарушение состава спермы. Предполагается, что некоторые из этих патологий могут развиться вследствие внутриутробной экспозиции пестицидов и нестероидных эстрогенов. Главным фактором риска является крипторхизм, который ассоциируется с развитием герминогенных опухолей яичка в ≈ 10% случаев. Синдром Клайнфельтера, клинические проявления которого схожи с таковыми синдрома тестикулярной дисгенезии, ассоциируется со значительно повышенным риском (в 50 раз по сравнению с обычной популяцией) развития герминогенных опухолей средостения, но у этих пациентов не развиваются опухоли яичка.

Наблюдается четкая наследственная предрасположенность к развитию герминогенных опухолей яичка. Относительный риск развития этих опухолей у отцов и сыновей пациентов с герминогенными опухолями яичка превышает обычный риск в 4 раза, и он в 8–10 раз больше у братьев. Возможно, причина этой предрасположенности — генетические полиморфизмы локуса Xq27, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этой гипотезы.

Классификация и патогенез. Простая классификация основных опухолей яичка представлена в табл. 21.5. *Семиномные опухоли* образованы из клеток, имеющих сходство с герминогенными клетками или формами гоноцитов. *Несеминомные опухоли* могут состоять из недифференцированных клеток, которые имеют черты эмбриональных стволовых клеток (как в случае эмбриональной карциномы). Однако злокачественные клетки могут дифференцироваться в различные производные клетки, из которых формируются опухоли желточного мешка, хориокарцинома и тератома. Герминогенные опухоли могут иметь один гистотип, но в ≈ 60% случаев в опухоли присутствуют семиномный и несеминомный компоненты или несколько типов ткани. В тератомах есть элементы трех зародышевых слоев, образовавшихся в результате дифференцировки эмбриональных стволовых клеток. Семиномные опухоли составляют ≈ 50% всех герминогенных опухолей яичка и являются наиболее распространенными новообразованиями среди тестикулярных опухолей.

Большинство герминогенных опухолей появляются вследствие *интратубулярной герминативно-клеточной неоплазии* (ИГКН), которую также называют *неклассифицируемой* ИГКН [76, 77]. Однако ИГКН не считается предшественником опухолей желточного мешка и тератом у детей или сперматоцитной семиномы у взрослых. Полагают, что ИГКН зарождается внутриутробно и не проявляется до пубертатного периода, когда может трансформироваться в семиномную или несеминомную опухоль. ИГКН представляет собой атипические примордиальные зародышевые клетки с крупным ядром и светлой цитоплазмой, которые в 2 раза больше размера обычных зародышевых клеток. Атипические клетки сохраняют экспрессию факторов транскрипции Oct3/4 и Nanog, связанных с плюрипотентностью (*см.* главу 3), и экспрессируются в нормальных эмбриональных стволовых клетках. Для ИГКН характерны некоторые генетические изменения, которые обнаруживаются в герминогенных опухолях, например накопление дополнительных копий короткого плеча хромосомы 12 (12p) в форме изохромосомы ее короткого плеча i(12p). Это изменение всегда присутствует в клетках инвазивных опухолей независимо от гистологического типа. Активирующая мутация c-KIT, которая может быть при семиномных опухолях, характерна и для ИГКН. В ≈ 50% случаев ИГКН в течение 5 лет с момента постановки диагноза развиваются инвазивные герминогенные опухоли. Полагают, что инвазивные опухоли со временем развиваются практически у всех пациентов с ИГКН. По существу ИГКН является вариантом карциномы *in situ*, хотя термин «карцинома *in situ*» не часто применяют в отношении ИГКН.

Клинические признаки. Безболезненное увеличение яичка является характерным признаком герминогенной опухоли, поэтому любое плотное образование в яичке следует рассматривать как опухоль до постановки точного диагноза. Биопсия новообразования яичка ассоциируется с диссеминацией опухолевых клеток, что может привести к необходимости иссечения кожи мошонки помимо орхэктомии. Стандартом лечения солидного образования яичка является радикальная орхэктомия из-за вероятности злокачественного процесса.

Опухоли яичка имеют особенности распространения. *Лимфогенное распространение* характерно для всех опухолей яичка. Как правило, первыми поражаются забрюшинные парааортальные лимфоузлы. В дальнейшем метастазы могут обнаруживаться в средостенных и надключичных узлах. При *гематогенном распространении* в первую очередь поражаются легкие, однако возможно также метастазирование в печень, головной мозг и кости. Гистологическое строение метастазов иногда отличается от такового первичной опухоли яичка. Например, при эмбриональной карциноме в метастазах может быть гистологическая картина тератомы. Поскольку все эти опухоли происходят из плюрипотентных зародышевых клеток, степень дифференцировки, наблюдаемая при разных локализациях опухоли, не удивляет своим разнообразием. Другим объяснением различий в морфологии первичных и метастатических новообразований является то, что компоненты первичной опухоли, резистентные к химиотерапии, становятся доминирующими компонентами в метастазах.

Семиномные опухоли яичка остаются локализованными в течение длительного времени, поэтому ≈ 70% пациентов имеют стадию I (*см.* далее). И наоборот, у ≈ 60% мужчин с несеминомными опухолями диагностируют стадии II и III. Для семиномных опухолей характерно метастатическое поражение лимфатических узлов, а гематогенное распространение наблюдается гораздо позже в процессе опухолевой диссеминации. Несеминомные опухоли характеризуются более ранним метастазированием и чаще распространяются гематогенным путем. Редкая *изолированная хориокарцинома* является наиболее агрессивной несеминомной

опухолью. При ней яичко редко увеличивается в размере, но часто появляются ранние и преимущественно гематогенные очаги диссеминации опухолевых клеток. Практически в каждом случае наблюдается поражение легких и печени. Необходимо отметить, что семиномные опухоли очень чувствительны к лучевой терапии, в то время как несеминомные к ней относительно резистентны. Таким образом, несеминомные опухоли являются биологически более агрессивными и в целом имеют менее благоприятный прогноз.

В США выделяют 3 клинические стадии опухолей яичка:

- *стадия I*: опухоль ограничена пределами яичка, придатка яичка и семенного канатика;
- *стадия II*: отдаленное распространение, ограниченное забрюшинными лимфоузлами ниже диафрагмы;
- *стадия III*: метастазы за пределами забрюшинных лимфоузлов или выше диафрагмы.

Герминогенные опухоли яичка часто секретируют полипептидные гормоны и определенные ферменты, которые можно обнаружить в крови с помощью некоторых чувствительных методов [81]. К биологическим маркерам, имеющим значение для диагностики и лечения опухолей яичка, относят хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), α-фетопротеин и лактатдегидрогеназу. Повышение уровня лактатдегидрогеназы коррелирует с размером опухоли и позволяет оценить ее массу. Опухоль желточного мешка и хориокарцинома приводят к значительному подъему уровня α-фетопротеина или ХГЧ в сыворотке соответственно. Уровень этих маркеров выше нормы более чем в 80% случаев несеминомных опухолей на момент постановки диагноза. Как отмечено ранее, ≈ 15% семиномных опухолей характеризуются наличием гигантских клеток синцитиотрофобласта и минимальным уровнем подъема ХГЧ, что не влияет на прогноз.

При диагностике опухолей яичка маркеры помогают:

- оценить объем тестикулярной ткани;
- определить стадию герминогенной опухоли яичка. Например, постоянное увеличение концентраций ХГЧ и α-фетопротеина после орхэктомии подтверждает стадию II опухолевого процесса, даже если лимфоузлы не изменены по данным методов визуализации;
- определить объем опухолевой ткани;
- мониторировать ответ организма на терапию. После удаления опухоли наблюдается резкое снижение уровней ХГЧ и α-фетопротеина в сыворотке. При проведении серии измерений часто возможно спрогнозировать рецидив до появления клинических симптомов или других признаков рецидива заболевания.

Лечение опухолей яичка и прогноз во многом зависят от клинической стадии и морфологии опухоли. Семиномная опухоль, являясь исключительно чувствительной к лучевой терапии и долго оставаясь локализованной, имеет наилучший прогноз. Более 95% пациентов на стадиях I и II могут быть излечены. Среди несеминомных опухолей гистологический тип опухоли не оказывает значительного влияния на прогноз, следовательно, подход к лечению может быть единым для этой группы опухолей. У ≈ 90% пациентов с несеминомной опухолью удается достичь ремиссии с помощью «агрессивной» химиотерапии, а большинство могут быть излечены полностью. Изолированная хориокарцинома имеет неблагоприятный прогноз, но, если хориокарцинома составляет лишь небольшую часть смешанной герминогенной опухоли, прогноз более благоприятен. Отдаленные метастазы всех герминогенных опухолей яичка появляются обычно в течение первых 2 лет после лечения.

Семинома

Среди герминогенных опухолей наиболее распространены семиномы (≈ 50%). Заболевают в основном после 20 лет. Идентичные опухоли, называемые *дисгерминомами*, образуются у женщин в яичниках (*см.* главу 22). Для семиномы характерны наличие изохромосомы 12p и экспрессия *Oct3/4* и *Nanog*. Около 25% этих опухолей содержат активирующие мутации *c-KIT*. Наблюдается также неоднократная амплификация *c-KIT*, но повышенная экспрессия *c-KIT* может встречаться и при отсутствии генетических дефектов.

Морфология. Если семинома состоит из одной популяции клеток, ее называют *классической* или *типичной*. *Сперматоцитная семинома*, несмотря на ее нозологическую схожесть, представляет собой отдельную опухоль (*см.* далее). Размер семиномы иногда в 10 раз превышает размер нормального яичка. Классическая семинома имеет гомогенную, серовато-белую, разделенную на дольки поверхность, обычно без кровоизлияний и некроза (рис. 21.23). Как правило, белочная оболочка яичка не пенетрируется, но иногда наблюдается распространение на придаток яичка, семенной канатик или мошонку.

Микроскопически классическая семинома состоит из скоплений однотипных клеток, разделенных на слабо отграниченные дольки тонкой перегородкой соединительной ткани, содержащей умеренное количество лимфоцитов (рис. 21.24А). Клетки классической семиномы имеют крупные размеры, круглую или полиго-

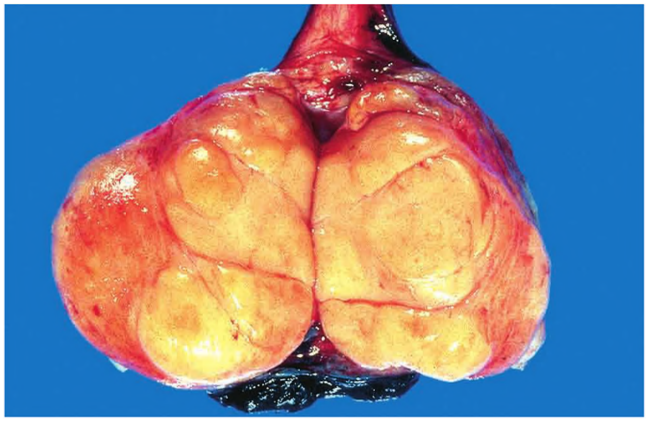


РИС. 21.23 Семинома яичка. Достаточно четко ограниченное бледное, мясистое, гомогенное образование.

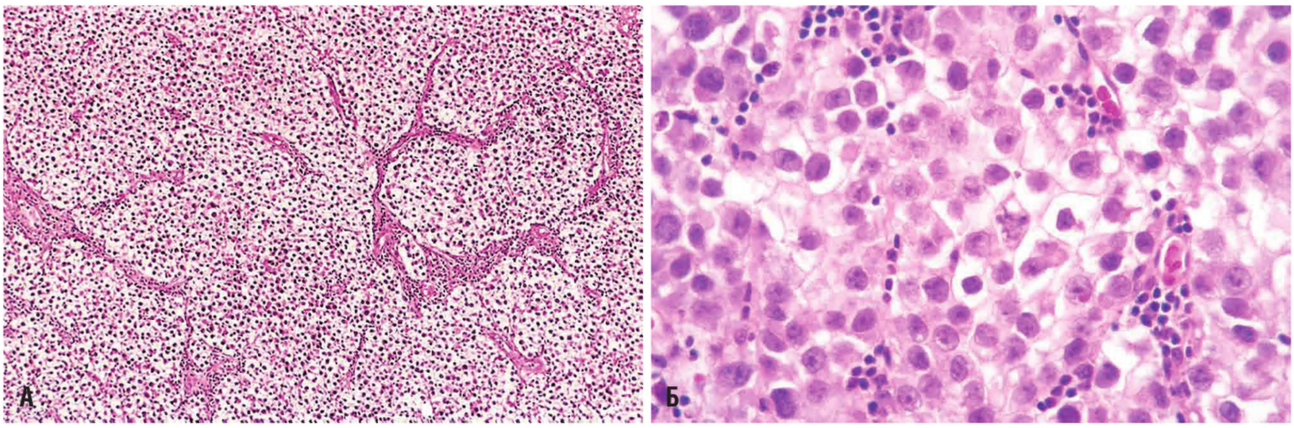


РИС. 21.24 Семинома. **(А)** При небольшом увеличении видны светлые клетки, образующие слабо различимые дольки, которые разделены тонкими перегородками. **(Б)** При микроскопическом исследовании определяются крупные клетки с четкими границами, бледными ядрами, выраженными ядрышками и отдельные лимфоцитарные инфильтраты.

нальную форму, четкую клеточную мембрану, светлую или водянистую цитоплазму и крупное, центрально расположенное ядро с одним или двумя выраженными ядрышками (*см.* рис. 21.24Б). Количество митозов варьирует. Цитоплазма содержит различное количество гликогена. Клетки семиномы диффузно положительны на *c-KIT* (независимо от мутации *c-KIT*), Oct4 и плацентарную щелочную фосфатазу. Иногда присутствуют единичные кератин-положительные клетки.

Примерно 15% семином содержат синцитиотрофобласты. У таких пациентов повышен уровень ХГЧ, но несопоставим с таковым при хориокарциноме. Семинома также может сопровождаться неопределенной гранулематозной реакцией в отличие от хорошо сформированных отдельных гранулем при туберкулезе.

Термин «анапластическая семинома» используют в некоторых случаях при выраженной клеточной и ядерной атипии с часто встречающимися опухолевыми гигантскими клетками и большим количеством митозов. Однако большинство экспертов не выделяет анапластическую семиному как отдельное заболевание, т.к. она совпадает по стадиям с классической семиномой, не имеет отличий в лечении и не ассоциируется с плохим прогнозом.

Сперматоцитная семинома

Сперматоцитная семинома относится к семиномным опухолям, но имеет особые клинические и гистологические признаки [78]. Сперматоцитная семинома встречается редко и составляет 1–2% всех герминогенных опухолей яичка. Пик заболеваемости приходится на более старший возраст по сравнению с другими опухолями яичка: средний возраст — старше 65 лет. В отличие от классической семиномы сперматоцитная семинома характеризуется медленным ростом и не метастазирует, что свидетельствует о благоприятном прогнозе. Другие отличия сперматоцитной семиномы от классической семиномы: отсутствие лимфоцитов, гранулем, синцитиотрофобластов, внеяичковых локализаций, сочетание с другими герминогенными опухолями и связь с ИГКН.

Морфология. Макроскопически сперматоцитная семинома на разрезе имеет мягкую консистенцию и бледно-серую поверхность, иногда присутствуют слизистые кисты. Сперматоцитные семиномы состоят из трех популяций клеток, перемешанных между собой: (1) средних по размеру клеток с округлым ядром и эозинофильной цитоплазмой (преобладающая популяция); (2) меньших по размеру клеток с узким ободком эозинофильной цитоплазмы, имеющих сходство со сперматоцитами второго порядка; (3) единичных гигантских клеток, содержащих одно или несколько ядер. Хроматин некоторых средних по размеру клеток похож на хроматин неопухолевых сперматоцитов в фазе мейоза (спирема).

Эмбриональная карцинома

Эмбриональная карцинома в основном наблюдается у пациентов в возрасте 20–30 лет. Эта опухоль более агрессивная, чем семиномные опухоли.

Морфология. Макроскопически эта опухоль меньше, чем семиномные опухоли, и обычно не поражает все яичко целиком. На разрезе эмбриональная карцинома характеризуется пестрой поверхностью, нечеткими контурами и наличием очагов кровоизлияний и некроза (рис. 21.25). Часто опухоль прорастает через белочную оболочку в придаток яичка или семенной канатик. Клетки имеют альвеолярную или тубулярную структуру, иногда с папиллярным компонентом (рис. 21.26). Эмбриональные карциномы не содержат характерных для тератом четко выраженных желез с базально расположенным ядром и апикальной цитоплазмой. Более недифференцированные новообразования могут содержать пласты клеток. Опухолевые клетки крупные, недифференцированные, с гиперхромными ядрами и выраженными ядрышками, имеют вид эпителиальных клеток. Границы клеток при эмбриональной карциноме (в отличие от семиномы) обычно нечеткие, наблюдаются значительные различия в форме и размерах клеток и ядер. Часто можно видеть фигуры митоза и опухолевые гигантские клетки. Эмбриональные карциномы имеют несколько общих с семиномами маркеров, таких как Oct3/4 и плацентарная щелочная фосфатаза, но отличаются положительной реакцией на цитокератины и CD30 и отрицательной — на c-KIT [79].

Опухоли желточного мешка

Опухоли желточного мешка (*опухоли эндодермального синуса*) являются наиболее частыми опухолями яичка

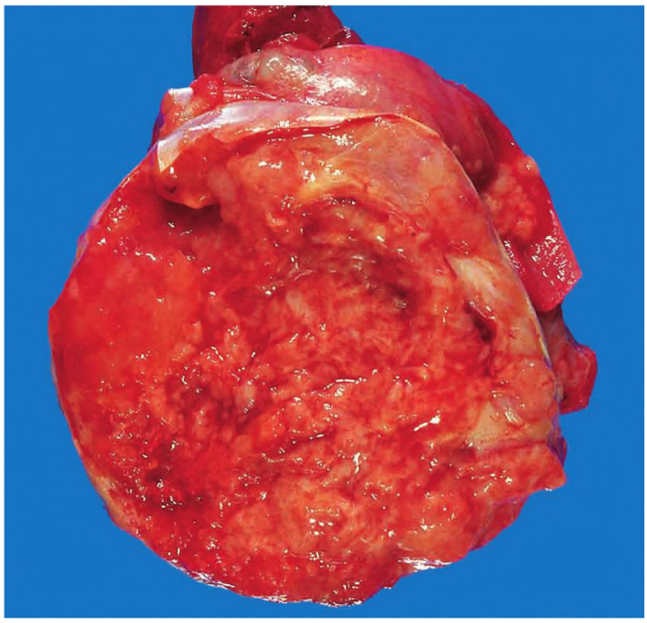


РИС. 21.25 Эмбриональная карцинома. В отличие от семиномы (*см.* рис. 21.23) эмбриональная карцинома характеризуется наличием кровоизлияний.

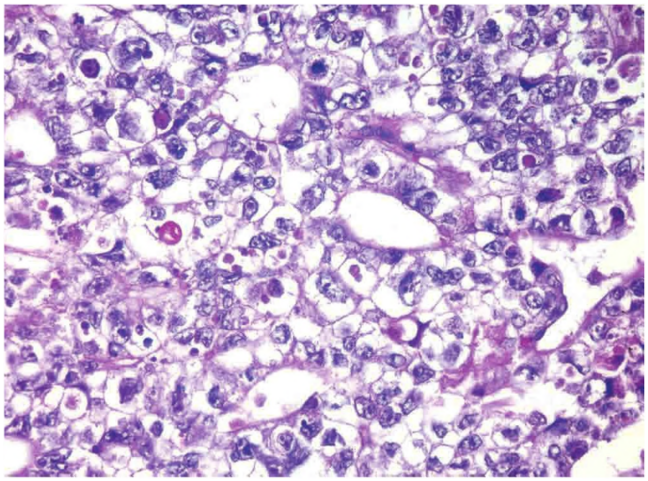


РИС. 21.26 Эмбриональная карцинома состоит из пластов недифференцированных клеток и из примитивных железистых структур. Заметны крупные гиперхромные ядра.

у младенцев и детей до 3 лет. В данной возрастной группе эти опухоли имеют очень хороший прогноз. У взрослых изолированные формы этой опухоли встречаются редко, поскольку компоненты опухоли желточного мешка часто сочетаются с эмбриональной карциномой.

Морфология. Опухоль не имеет капсулы, на разрезе гомогенная, слизистая, желтовато-белого цвета. При микроскопическом исследовании характерным признаком является «кружевная» сеть из средних по размеру кубических или плоских клеток. Помимо этого, определяются папиллярные структуры, отдельные клеточные тяжи и множество других, менее распространенных элементов. В ≈ 50% опухолей присутствуют структуры, похожие на эндодермальные синусы, — *тельца Шиллера–Дюваля*. Они состоят из мезодермального ядра с центральным капилляром и висцерального и париетального слоев клеток и похожи на примитивный клубочек. Локализующиеся внутри и вне цитоплазмы эозинофильные, гиалиноподобные глобулы содержат α-фетопротеин и α_1-антитрипсин, которые выявляются при иммуногистохимическом исследовании. Обнаружение α-фетопротеина в опухолевых клетках — характерный признак опухоли желточного мешка.

Хориокарцинома

Хориокарцинома относится к высокозлокачественным опухолям яичка. «Чистая» хориокарцинома встречается редко и составляет менее 1% всех герминогенных опухолей.

Морфология. Хориокарцинома обычно имеет вид маленького пальпируемого узелка и не приводит к увеличению яичка в размерах. Эти опухоли редко превышают 5 см в диаметре. Для них наиболее характерно наличие кровоизлияний и некроза. Опухолевая ткань представлена двумя типами клеток (рис. 21.27). *Клетки синцитиотрофобласта* крупного размера, имеют гиперхромные ядра неправильной или дольчатой формы и обильную эозинофильную вакуолизированную цитоплазму, в которой можно легко определить ХГЧ. *Клетки цитотрофобласта* более упорядоченные и имеют преимущественно полигональную форму, четкие границы и светлую цитоплазму. Эти клетки располагаются в виде тяжей или скоплений и содержат одиночные, почти одинаковые ядра. Более подробно морфология этой опухоли описана при рассмотрении женской половой системы (*см.* главу 22).

Тератома

Тератома является опухолью сложного строения и состоит из различных клеточных или органоидных компонентов, напоминающих производные нескольких зародышевых слоев в норме. Тератомы занимают второе место по частоте среди опухолей яичка после

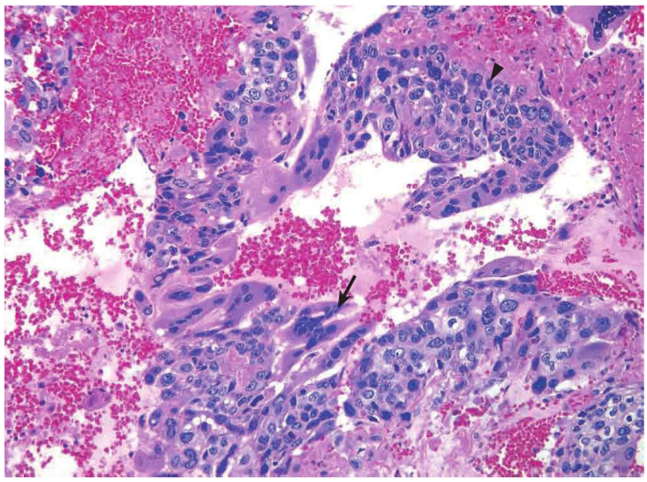


РИС. 21.27 Хориокарцинома характеризуется наличием светлых клеток цитотрофобласта (*острие стрелки*) с центрально расположенными ядрами и клеток синцитиотрофобласта (*стрелка*) с множественными темными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. Вверху справа видны очаги кровоизлияний и некроза.

опухолей желточного мешка. Тератомы могут встречаться в любом возрасте. «Чистые» тератомы довольно часто обнаруживают у детей раннего и среднего возраста, у взрослых «чистые» тератомы встречаются редко (2–3% всех герминогенных опухолей). Частота тератом, сочетающихся с другими герминогенными опухолями, достигает ≈ 45%.

Морфология. Тератомы, как правило, представляют собой крупные опухоли (5–10 см). Макроскопически опухоль имеет гетерогенный вид, который зависит от составляющих ее тканей, включая солидные, хрящевые и кистозные компоненты (рис. 21.28). Наличие кровоизлияний и очагов некроза обычно свидетельствует о сочетании тератомы с эмбриональной карциномой и/или хориокарциномой.

Тератомы состоят из беспорядочных скоплений дифференцированных клеток или органоидных структур, таких как нервная ткань, пучки мышечных волокон, островки хрящевой ткани, участки плоского эпителия, структуры, напоминающие ткань щитовидной железы, эпителий бронхов и бронхиол и включения эпителия кишечной стенки или мозговой ткани. Все эти элементы заключены в фиброзную либо миксоидную строму (рис. 21.29). Элементы могут быть *зрелыми* (напоминающими различные сформированные ткани) и *незрелыми* (с гистологическими признаками фетальной или эмбриональной ткани). *Дермоидные* и *эпидермоидные кисты* являются вариантами тератомы, характерными для яичников (*см.* главу 22), но редко встречаются в яичках. В отличие от тератом кисты яичка имеют однозначно доброкачественный характер.

Редко в тератоме могут развиться негерминогенные злокачественные опухоли [80]. Данный феномен наблюдается в случае *тератомы со злокачественной трансформацией*, когда малигнизация происходит в производных одного или нескольких зародышевых слоев. Так образуются очаги плоскоклеточной карциномы, муцинпродуцирующей аденокарциномы или саркомы. Важность обнаружения негерминогенного злокачественного компонента тератомы заключается в том, что он при распространении за пределы яичка не отвечает на химиотерапию. В этом случае единственным способом лечения остается радикальное удаление опухоли. Эти негерминогенные опухоли содержат изохромосому 12p, подобно герминогенным опухолям, из которых произошли.

РИС. 21.28 Тератома яичка. Пестрая на разрезе поверхность с кистами отражает разнообразие тканей, из которых состоит тератома.

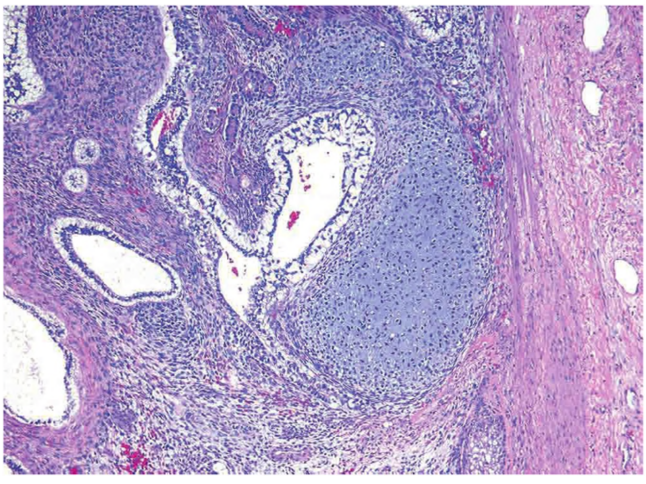


РИС. 21.29 Тератома яичка представлена сочетанием желез, хрящевой и мышечной тканей и незрелой стромы.

У детей дифференцированные зрелые тератомы имеют, как правило, благоприятный прогноз. У лиц мужского пола постпубертатного возраста все тератомы расцениваются как злокачественные, способные к метастазированию, независимо от степени зрелости или незрелости составляющих их элементов. Таким образом, определение незрелости тератом яичка у лиц мужского пола в постпубертатном периоде не столь важно.

Смешанные опухоли

Около 60% опухолей яичка имеют несколько гистологических типов. Типичные сочетания: тератома + эмбриональная карцинома + опухоль желточного мешка, семинома + эмбриональная карцинома, эмбриональная карцинома + тератома (*тератокарцинома*). Прогноз ухудшается при наличии агрессивного злокачественного элемента в смешанной опухоли.

Опухоли стромы полового тяжа

Классификация опухолей стромы полового тяжа основана на предполагаемом гистогенезе и степени дифференцировки. Далее описаны две наиболее распространенные опухоли из этой группы — опухоли из клеток Лейдига и опухоли из клеток Сертоли. Информацию о других опухолях этой группы можно получить в обзоре [82].

Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига особенно интересны, т.к. могут продуцировать андрогены, а в некоторых случаях и андрогены, и эстрогены, и даже кортикостероиды [83, 84]. Опухоли из клеток Лейдига могут появляться в любом возрасте, однако чаще наблюдаются в возрасте 20–60 лет. Как и в случае других опухолей яичка, наиболее характерным клиническим признаком является увеличение яичка, у некоторых пациентов первым проявлением может быть гинекомастия. У детей в основе доминирующих симптомов лежат гормональные эффекты, манифестирующие главным образом в виде преждевременного полового созревания.

Морфология. Опухоли из клеток Лейдига представляют собой округлые узелки, обычно менее 5 см в диаметре. На разрезе видна характерная золотисто-коричневая однородная поверхность. Гистологически опухолевые клетки Лейдига представляют собой крупные округлые или полигональные клетки с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенным круглым ядром и, как правило, очень похожи на обычные клетки Лейдига. В цитоплазме часто содержатся включения липидов, вакуоли или липофусцин, особенно характерно наличие палочковидных кристаллоидов Рейнке, которые встречаются в ≈ 25% опухолей. Примерно 10% опухолей у взрослых характеризуются инвазивным ростом и метастазированием; большинство опухолей являются доброкачественными.

Опухоли из клеток Сертоли

Большинство опухолей из клеток Сертоли являются гормонально неактивными и доброкачественными [85], лишь 10% этих опухолей подвергаются малигнизации.

Морфология. Эти опухоли представляют собой плотные маленькие узелки с однородной поверхностью на разрезе от серовато-белого до желтого цвета. Опухолевые клетки сгруппированы в трабекулы, которые имеют тенденцию к образованию структур в виде тяжей и трубочек.

Гонадобластома

Гонадобластомы — редкие опухоли, которые состоят из различных зародышевых клеток и элементов стромы гонад и почти всегда проявляются той или иной формой дисгенезии гонад (*см.* ранее). В некоторых случаях герминогенный компонент малигнизируется, давая начало развитию семиномной опухоли.

Лимфома

Несмотря на то что лимфома редко поражает яичко, она будет рассмотрена в этой главе, поскольку единственным проявлением лимфомы является наличие в яичке объемного образования, напоминающего другие, более распространенные опухоли данной локализации. Неходжкинские лимфомы составляют ≈ 5% новообразований яичка. Это самые частые опухоли яичка у мужчин старше 60 лет. В большинстве случаев на момент постановки диагноза процесс уже бывает диссеминированным. Наиболее распространенными лимфомами, поражающими яичко, являются (в порядке убывания частоты): диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта и EBV-положительная экстранодальная T/NK-клеточная лимфома (*см.* главу 13). У пациентов с лимфомой яичка чаще наблюдается поражение центральной нервной системы (ЦНС) по сравнению с аналогичными опухолями других локализаций.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩНОЙ ОБОЛОЧКИ ЯИЧКА

Необходимо кратко упомянуть о влагалищной оболочке яичка — выстланной мезотелием наружной поверхности яичка, способной накапливать серозную жидкость (*гидроцеле*), в результате этого значительно увеличивается мошонка. При диафаноскопии обычно определяется светлая, прозрачная жидкость, содержащаяся внутри. Оболочка гидроцеле часто выстлана мезотелием, редко могут обнаруживаться злокачественные мезотелиомы влагалищной оболочки яичка.

Гематоцеле — это наличие крови во влагалищной оболочке яичка. Наблюдается редко и обычно является следствием травмы или перекрута яичка, сопровождающихся кровоизлиянием во влагалищную оболочку яичка, либо следствием заболеваний крови, ассоциированных с генерализованной кровоточивостью. *Хилоцеле* — это накопление лимфы в полости влагалищной оболочки яичка. Хилоцеле почти всегда диагностируют у пациентов, страдающих лимфедемой вследствие генерализованной выраженной обструкции лимфатических сосудов, вызванной, например, филяриями (*см.* главу 8). *Сперматоцеле* — это небольшое кистозное расширение семявыносящих протоков. *Варикоцеле* — это дилатация вен семенного канатика. Варикоцеле обычно бессимптомно, однако является одним из факторов мужского бесплодия. Варикоцеле устраняют хирургическим путем.

Предстательная железа

У здорового взрослого мужчины масса предстательной железы (*простаты*) составляет в среднем 20 г. Предстательная железа — это ретроперитонеальный орган, расположенный вокруг шейки мочевого пузыря и уретры и не имеющий истинной капсулы. У взрослого мужчины паренхиму железы можно условно разделить на несколько зон: центральную, периферическую, переходную, фиброзно-мышечную и периуретральную (рис. 21.30) [87]. Пролиферативные изменения зависят от локализации в той или иной зоне. Например, гиперплазия наблюдается в основном в переходной зоне, в то время как карциномы — в периферической зоне.

Железы предстательной железы выстланы двумя слоями клеток: базальный слой из низких кубических эпителиоцитов покрыт секреторным слоем из цилиндрических клеток (рис. 21.31). Во многих зонах возможны небольшие папиллярные разрастания эпителия. Железы отделены друг от друга выраженной фиброзно-мышечной стромой. Андрогены, вырабатываемые яичками, контролируют рост и развитие клеток предстательной железы. Кастрация приводит к атрофии предстательной железы из-за активизации апоптоза.

Из патологических процессов, затрагивающих предстательную железу, особого внимания заслуживают воспалительные заболевания, доброкачественная гиперплазия и опухоли. Наиболее распространена доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Она настолько часто наблюдается в пожилом возрасте, что фактически может рассматриваться как нормальный процесс старения мужского организма. Рак предстательной железы также весьма распространен, по-

РИС. 21.30 Предстательная железа взрослого мужчины. Выделяют несколько зон: центральную, периферическую, переходную, фиброзно-мышечную и периуретральную. Злокачественная опухоль локализуется преимущественно в периферической зоне и может быть обнаружена при ректальном пальцевом исследовании. Узловая гиперплазия, напротив, локализуется ближе к центральной зоне и чаще, чем злокачественная опухоль, является причиной обструкции мочевыводящих путей.

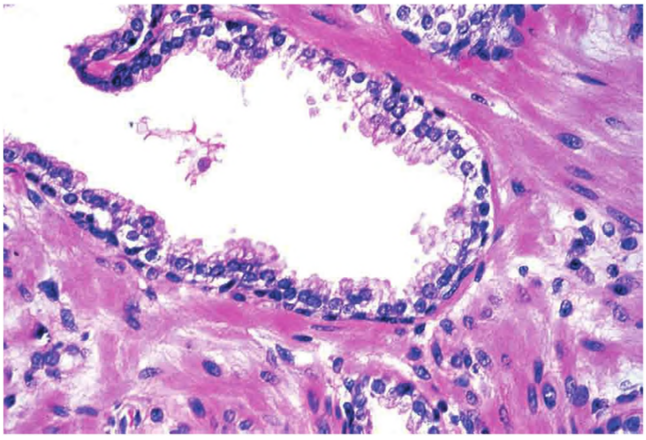


РИС. 21.31 Неизмененная железа предстательной железы с базальным слоем и секреторным слоем.

этому злокачественные опухоли предстательной железы следует рассмотреть отдельно.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выделяют острый и хронический бактериальный простатит, хронический абактериальный простатит и гранулематозный простатит.

Возбудителями *острого бактериального простатита*, как правило, являются те же бактерии, которые вызывают инфекции мочевыводящих путей: различные штаммы *E. coli* и другие грамотрицательные палочки, а также энтерококки и стафилококки. Микроорганизмы обычно попадают в предстательную железу посредством интрапростатического рефлюкса мочи из задней уретры или из мочевого пузыря. Иногда микроорганизмы проникают в ткань предстательной железы лимфогематогенным путем из отдаленных очагов инфекции. В некоторых случаях простатит развивается после хирургических манипуляций на уретре или на самой предстательной железе, например после катетеризации, цистоскопии, дилатации уретры, резекции предстательной железы. Клиническая картина острого бактериального простатита проявляется лихорадкой, ознобами и дизурией. При ректальном пальцевом исследовании предстательная железа крайне болезненна и пастозна. Диагноз ставят на основании результатов посева мочи и клинической картины.

Хронический бактериальный простатит сложен в плане диагностики и лечения. Он может проявляться болью в пояснице, дизурией и дискомфортом в области таза и над лоном. Хронический бактериальный простатит может быть бессимптомным, болезнь развивается незаметно, в большинстве случаев предшествующих острых атак инфекции не наблюдается. У таких пациентов часто в анамнезе есть указания на рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит), вызванные теми же возбудителями. В связи с тем что большинство антибиотиков плохо проникают в ткань предстательной железы, бактерии, попав в паренхиму, являются постоянным источником инфекции мочевыводящих путей. Диагноз «хронический бактериальный простатит» ставят при наличии лейкоцитов в простатическом секрете и положительных результатов посева мочи. Возбудители хронического простатита идентичны возбудителям острого простатита.

Хронический абактериальный простатит — самая распространенная на сегодняшний день форма простатита. Клинически он не отличим от хронического бактериального простатита, однако в анамнезе отсутствуют данные о рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей. В секрете предстательной железы содержится более 10 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении, но результаты посева мочи отрицательные.

Гранулематозный простатит может быть *специфическим* (если этиологический инфекционный агент идентифицирован) или *неспецифическим* [88]. В США самой частой причиной специфического гранулематозного простатита является внутрипузырная инстилляция БЦЖ при лечении поверхностного рака мочевого пузыря (*см.* ранее) [89, 90]. В этом случае обнаружение гранулем в предстательной железе не имеет клинического значения и лечение не нужно. Грибковый гранулематозный простатит обычно наблюдается только у иммунокомпрометированных лиц. Неспецифический гранулематозный простатит встречается относительно часто и отражает реакцию организма на секрет, выделяющийся из поврежденных протоков предстательной железы и ацинусов [91]. При неспеци-

фическом гранулематозном простатите бактерии в ткани не определяются, несмотря на то что у некоторых из больных в анамнезе есть указания на инфекции мочевыводящих путей.

Морфология. *Острый простатит* может проявляться множественными мелкими абсцессами, крупными сливными участками некроза или диффузным отеком, застойным процессом и гнойным воспалением всей железы.

У мужчин с симптомами острого или хронического простатита биопсийный или операционный материал редко исследуют под микроскопом, т.к. заболевание диагностируют на основании клинических признаков и лабораторных данных. Проведение биопсии у мужчин с клиникой острого простатита запрещено из-за вероятности развития сепсиса. Часто при микроскопическом исследовании операционного материала ткани предстательной железы обнаруживают гистологические изменения, характерные для острого или хронического воспаления, у мужчин, не имевших ранее каких-либо симптомов острого или хронического простатита. В этих случаях необходимо определение возбудителя инфекции [92]. Для того чтобы не допустить ошибку в диагностике острого и хронического простатита, при описании образцов ткани предстательной железы используют описательные термины «острое воспаление» или «хроническое воспаление».

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), или *нодулярная гиперплазия*, является очень распространенной патологией у мужчин старше 50 лет [94]. Характерное для этого заболевания увеличение стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы приводит к образованию крупных дискретных узлов в периуретральной зоне предстательной железы. Узлы, увеличиваясь, сдавливают мочеиспускательный канал, что становится причиной частичной или полной обструкции уретры. Узловую гиперплазию не следует рассматривать как предраковое поражение.

Частота. Гистологические признаки ДГПЖ в возрасте 40 лет имеют ≈ 20% мужчин, в возрасте 60 лет — ≈ 70%, а к 80 годам гистологические признаки ДГПЖ имеют практически все мужчины (≈ 90%). Однако нет прямой зависимости между гистологическими изменениями и клиническими симптомами. Только у 50% мужчин с гистологически подтвержденной ДГПЖ отмечают клинически выраженное увеличение предстательной железы, и только у 50% из них появляются клинические симптомы. ДГПЖ — это проблема огромного масштаба. В США ≈ 30% мужчин старше 50 лет с белым цветом кожи имеют умеренную или выраженную симптоматику этого заболевания.

Этиология и патогенез. Хотя в периуретральной зоне предстательной железы наблюдается повышенное количество эпителиальных и стромальных клеток, нет четких доказательств повышенной пролиферативной активности эпителиальных клеток при ДГПЖ. Напротив, считается, что основным звеном гиперпластического процесса является нарушение апоптоза. Полагают, что к накоплению в предстательной железе стареющих клеток приводит снижение обычных темпов апоптоза [94]. В развитии ДГПЖ определенную роль играют андрогены (*см.* далее), которые способны не только потенцировать пролиферацию клеток, но и ингибировать апоптоз.

Главным андрогеном предстательной железы является дигидротестостерон (ДГТ). Он образуется в предстательной железе путем конверсии тестостерона с помощью фермента 5α-редуктазы 2-го типа [93–96]. Этот фермент почти весь локализуется в стромальных клетках. Эпителиальные клетки предстательной железы не содержат 5α-редуктазы 2-го типа, за исключением небольшого количества клеток базального слоя. Таким образом, за андроген-зависимый рост предстательной железы отвечают стромальные клетки. 5α-редуктаза 1-го типа не определяется в предстательной железе или представлена в очень низкой концентрации. Однако этот фермент может продуцировать ДГТ из тестостерона в печени и коже, а циркулирующий ДГТ может воздействовать на предстательную железу по эндокринному механизму (рис. 21.32).

ДГТ связывается с ядерным андрогенным рецептором стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы. ДГТ более активен, чем тестостерон, т.к. обладает более высоким аффинитетом к андрогенному рецептору и образует с ним более стабильный комплекс. Связывание ДГТ с андрогенным рецептором активирует транскрипцию андроген-зависимых генов. ДГТ не является прямым стимулятором митоза в клетках предстательной железы; напротив, ДГТ-

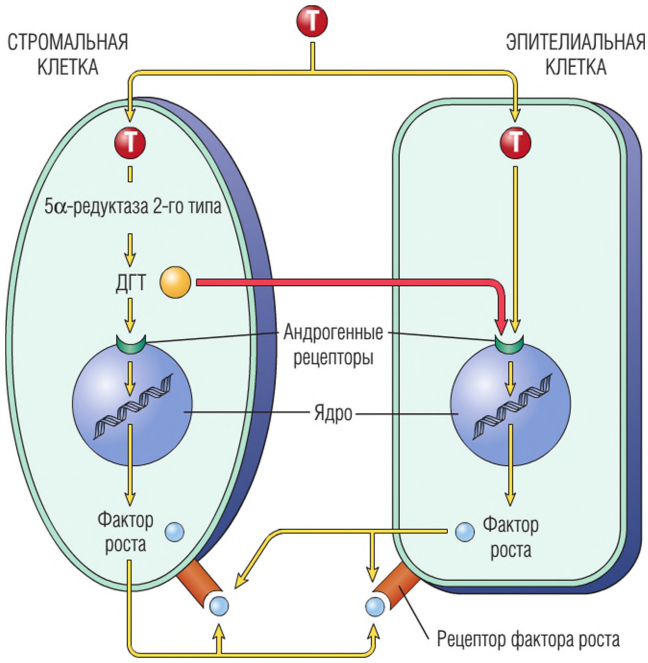


РИС. 21.32 Упрощенная схема патогенеза развития гиперплазии предстательной железы. Важно отметить основополагающую роль стромальных клеток в образовании дигидротестостерона (ДГТ). ДГТ также образуется в коже и печени 5α-редуктазой как 1-го, так и 2-го типа. Т — тестостерон.

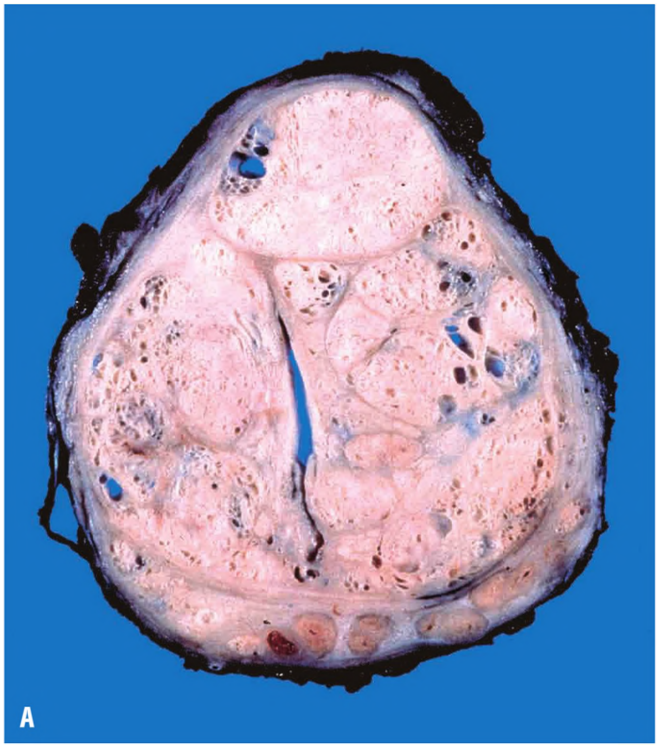
ассоциированная транскрипция генов ведет к повышенному образованию нескольких факторов роста и их рецепторов. Наиболее важными среди них являются семейство факторов роста фибробластов (FGF), в особенности FGF-7 (фактор роста кератиноцитов; *см.* главу 3). FGF-7, продуцируемый стромальными клетками, возможно, и есть основной фактор, который отвечает за паракринную регуляцию андроген-зависимого роста предстательной железы. К другим факторам роста относятся FGF-1, FGF-2 и трансформирующий фактор роста (TGF) β, способствующие пролиферации фибробластов. Основная причина развития ДГПЖ остается неизвестной, но предполагают, что факторы роста под воздействием ДГТ усиливают пролиферацию стромальных клеток и тормозят апоптоз эпителиальных клеток.

Морфология. Масса гиперплазированной предстательной железы в типичных случаях составляет 60–100 г. Узловая гиперплазия предстательной железы почти всегда наблюдается в переходной зоне. Первичные узлы практически полностью состоят из стромальных клеток, а образующиеся позднее — преимущественно из эпителиальных клеток. В результате узлы сдавливают уретру с боков, делая ее просвет щелевидным (рис. 21.33). В некоторых случаях узлы пролабируют через заднюю стенку уретры в виде полусферы, нависая прямо из-под слизистой оболочки уретры, тогда клиницисты говорят о *гипертрофии средней доли предстательной железы*.

Макроскопически узлы различаются по цвету и консистенции. В узлах, состоящих в основном из желез, ткань желто-розового цвета и мягкой консистенции. Из узлов сочится простатическая молочно-белая жидкость. В узлах, состоящих преимущественно из фиброзно-мышечной стромы, ткань бледно-серого цвета, плотная и хуже отделена от окружающей неизмененной ткани предстательной железы. Из этих узлов жидкость не выделяется. Хотя узлы не имеют капсулы, уплотненная окружающая ткань железы создает вокруг них «демаркационную линию».

Микроскопически структура узелков варьирует от чисто стромальных, фиброзно-мышечных до фиброэпителиальных узелков с доминирующим железистым компонентом (*см.* рис. 21.33Б). Железистая пролиферация представляет собой скопления больших и малых кистозно расширенных желез, выстланных двумя слоями клеток — цилиндрических (внутренний слой) и кубических или плоских (наружный слой) (*см.* рис. 21.33В). ДГПЖ обычно не диагностируют на основании игольной биопсии, т.к. гистологическое строение железистой или смешанной железисто-стромальной узловой ДГПЖ невозможно установить при ограниченном количестве материала. Также с помощью игольной биопсии обычно не проводят забор материала из переходной зоны предстательной железы, где локализуется ДГПЖ. В случае выраженной ДГПЖ вблизи от очагов некроза иногда обнаруживают фокусы реактивной плоскоклеточной метаплазии, которая гистологически напоминает уротелиальную карциному.

Клинические признаки. Патофизиология ДГПЖ является сложной и включает несколько факторов. Увеличение размеров предстательной железы и ее сокращение гладкими мышцами вызывает обструкцию



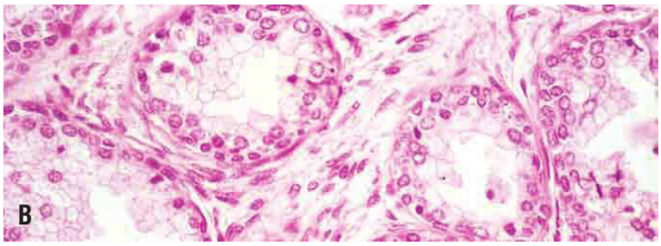


РИС. 21.33 Узловая гиперплазия предстательной железы. **(А)** Четко ограниченные узлы ДГПЖ сдавливают уретру, делая ее просвет щелевидным. **(Б)** Микроскопическое исследование всего объема железы позволяет увидеть узелки, состоящие из гиперплазированных желез, по обеим сторонам от уретры. **(В)** При большом увеличении хорошо видны два слоя клеток: цилиндрических (внутренний слой) и плоских (наружный слой).

уретры. Повышенное сопротивление оттоку мочи ведет к гипертрофии стенки мочевого пузыря и его растяжению с задержкой мочи. В результате невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в нем остается моча, которая является источником инфекции. Пациенты страдают от учащенного и затрудненного мочеиспускания, никтурии, парадоксальной ишурии, резей при мочеиспускании и имеют повышенный риск развития бактериальных инфекций мочевого пузыря и почек. В большинстве случаев острая задержка мочи происходит внезапно, без связи с какими-либо причинами. В этой ситуации нужна немедленная катетеризация.

В неосложненных случаях ДГПЖ можно обойтись без лечения. Например, достаточно сократить количество выпиваемой жидкости, особенно на ночь; ограничить прием алкоголя и кофеинсодержащих продуктов. Наиболее широко используемым и эффективным лекарственным средством для устранения симптомов ДГПЖ являются α-блокаторы, которые снижают тонус гладких мышц предстательной железы путем ингибирования α_1-адренергических рецепторов [97, 98]. Другая цель терапии — физическое уменьшение размеров железы, чего можно достичь ингибированием синтеза ДГТ. Для этого назначают ингибиторы 5α-редуктазы. В случае резистентности к лекарственной терапии проводят различные инвазивные вмешательства. «Золотым стандартом» в уменьшении симптомов, увеличении скорости оттока мочи и снижении количества остаточной мочи является трансуретральная резекция предстательной железы.

Анализ показателей летальности и затрат на лечение показал необходимость разработки и внедрения альтернативных методов терапии: фокусированного ультразвука высокой интенсивности, лазерной терапии, гипертермии, трансуретральной электровапоризации и трансуретральной игольной аблации с радиочастотным воздействием.

ОПУХОЛИ

Аденокарцинома

Аденокарцинома предстательной железы — наиболее частая форма рака у мужчин[1]. В 2007 г. в США доля рака предстательной железы составляла 29% всех злокачественных опухолей [99], а в структуре летальности от злокачественных опухолей была сравнима с таковой рака толстой кишки (9%). Риск заболеть раком предстательной железы в течение жизни составляет 1 : 6, но за последние 20 лет наблюдается значительное падение уровня смертности от злокачественной опухоли этой локализации. Рак предстательной железы может варьировать от клинически незначимого и выявляемого случайно до очень агрессивной злокачественной опухоли с летальным исходом.

Распространенность. Еще многое в развитии рака предстательной железы неизвестно, но установлено, что имеют значение такие факторы, как возраст, раса, наследственность, гормональный фон и окружающая среда.

Раком предстательной железы обычно заболевают мужчины старше 50 лет. Однако в группах повышенного риска (*см.* далее) скрининг рака предстательной железы рекомендуется начинать с 40 лет. Эту рекомендацию предлагают распространить на всех мужчин в возрасте 40 лет с повторным исследованием в возрасте 45 лет с целью выявления нетипичных случаев до того момента, как опухоль станет неизлечимой. По данным аутопсии, частота рака предстательной железы у мужчин в возрасте 50 лет составляет 20%, а в возрасте 70–80 лет — ≈ 70%.

Отмечаются национальные и расовые различия в распространенности данного заболевания [100]. Так, рак предстательной железы редко встречается у азиатов, но наиболее распространен среди представителей негроидной расы.

Помимо влияния наследственности имеют значение факторы окружающей среды, что подтверждается повышением уровня заболеваемости среди иммигрантов в США из Японии (хотя повышение не достигает значений заболеваемости среди коренных американцев). По мере того как восточная кухня все больше изменяется под влиянием Запада, заболеваемость клинически значимым раком предстательной железы на Востоке имеет тенденцию к росту. Не совсем понятно, определяется ли это пищевыми пристрастиями или изменениями образа жизни. Были изучены различные влияния, но ни одно из них не было признано основным фактором. Например, изучали роль избыточного употребления жиров. Развитие рака предстательной железы могут предотвращать или замедлять ликопины (обнаруженные в томатах), селен, соя и витамин D [101].

Этиология и патогенез. Важную роль в развитии рака предстательной железы играют андрогены. Рост и развитие опухолевых клеток, как и нормальных клеток предстательной железы, зависит от андрогенов, которые, связываясь с андрогенным рецептором, индуцируют экспрессию генов, отвечающих за рост клеток и их выживание. При изучении риска развития рака предстательной железы в разных расах интерес вызвал ген *AR*, сцепленный с Х-хромосомой и содержащий полиморфную последовательность повторов кодонов CAG, кодирующих глутамин.

Результатом значительного накопления повторов кодонов CAG является развитие редкой нейродегенеративной патологии — *болезни Кеннеди*, характеризующейся судорогами и слабостью в мышцах. Однако даже у здоровых людей наблюдаются выраженные различия в количестве повторов кодонов CAG и функции гена *AR*. Ген *AR* с минимальным количеством повторов полиглутамина обусловливает сильнейшую чувствительность к андрогенам. Наименьшее количество повторов полиглутамина отмечают у лиц с темным цветом кожи, среднее количество — у представителей европеоидной расы, а наибольшее количество — у

[1] Если термины «аденокарцинома предстательной железы» и «рак предстательной железы» используют без уточнения, то речь идет об ацинарном варианте злокачественной опухоли предстательной железы.

азиатов, что совпадает с показателями заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в этих группах. Количество повторов обратно пропорционально заболеваемости раком предстательной железы, зарегистрированной у подопытных мышей [102].

Значение андрогенов в поддержании роста и выживаемости опухолевых клеток в предстательной железе можно видеть на примере эффекта кастрации или терапии антиандрогенами, что обычно приводит к регрессу заболевания. К сожалению, большинство опухолей достаточно быстро становятся резистентными к андрогенной блокаде. Резистентность обеспечивают различные механизмы: приобретение чувствительности к низким концентрациям андрогенов (например, посредством амплификации гена *AR*); мутации гена *AR*, позволяющие активироваться андрогенному рецептору при соединении с неандрогенным лигандом; другие мутации или эпигенетические изменения, которые активируют альтернативные сигнальные пути, совместно нивелирующие зависимость от гена *AR* [103]. К последним относятся изменения, которые ведут к повышенной активации сигнального пути PI3K/AKT, который есть в опухолях, резистентных к антиандрогенной терапии.

Большой интерес в развитии рака предстательной железы представляет роль *наследственных полиморфизмов* [104–108]. По сравнению с мужчинами с отсутствием в семейном анамнезе рака предстательной железы у мужчин, имеющих одного родственника первой степени родства, страдающего раком данной локализации, риск повышен в 2 раза, а при наличии двух родственников первой степени родства риск заболеть раком предстательной железы возрастает в 5 раз. Мужчины с отягощенной наследственностью имеют также риск развития рака предстательной железы в более раннем возрасте. Риск повышается в 20 раз у мужчин, имеющих мутации гена-супрессора опухолей *BRCA2*, но большинство наследственных форм рака предстательной железы развиваются из-за изменений в других локусах, не приводящих к значительному повышению риска этой формы рака. Исследования взаимосвязи наследственности и генома человека позволили выявить локусы, ассоциированные с риском развития рака предстательной железы, к которым относится и локус 8q24, селективно повышающий риск среди мужчин с темным цветом кожи [108]. Представляют интерес гены из тех участков, которые отвечают за врожденный иммунитет. Это позволяет предположить, что в основе развития карциномы предстательной железы может лежать воспаление, как и при других опухолях у человека (*см.* главу 7).

Другие работы посвящены изучению роли опухолеспецифических приобретенных соматических мутаций и эпигенетических изменений. Наиболее распространенный вариант соматических мутаций при раке предстательной железы дает начало хромосомной перестройке: смещению кодирующих последовательностей фактора транскрипции генов семейства *ETS* (наиболее часто *ERG* и *ETV1*) на регулируемый андрогенами ген-промотор *TMPRSS2* [110]. Такие перестройки переводят *ETS* под контроль гена-промотора *TMPRSS2*, в результате под действием андрогенов повышается экспрессия генов *ETS*. На фоне этого неизмененные эпителиальные клетки предстательной железы приобретают способность к инвазии (возможно, посредством активации матриксных металлопротеиназ). Опухоли с измененными генами *ETS* имеют определенные морфологические признаки [111] и различные продукты экспрессии этих генов по сравнению с опухолью с неизмененными генами этого семейства [112]. Считается, что такие генные перестройки определяют специфический молекулярный подкласс рака предстательной железы. Знания о перестройке генов *ETS* также можно использовать для скрининга и ранней диагностики этой опухоли с помощью полимеразной цепной реакции.

Чаще всего наблюдаемое при раке предстательной железы эпигенетическое изменение — гиперметилирование гена *GSTP1*, ингибирующего экспрессию глутатион-*S*-трансферазы (GSTP1). Ген *GSTP1* локализуется на хромосоме 11q13 и является важной составной частью пути защиты от широкого спектра канцерогенов [113]. Другие гены, заблокированные эпигенетическими модификациями в клетках этой опухоли, включают ряд генов-супрессоров опухолей: *PTEN, RB, p16/INK4a, MLH1, MSH2* и *APC*.

Кроме простат-специфического антигена (PSA), рассмотренного далее, стали известны и другие гены и белки, которые могут играть роль биомаркеров рака предстательной железы. Некоторые из них принимают непосредственное участие в развитии данного заболевания, например EZH-2, α-метил-коэнзим А-рацемаза (AMACR) и *PCA3*. При раке предстательной железы отмечают пониженный уровень Е-кадгерина [114] — белка, отвечающего за адгезию (уровень Е-кадгерина также снижен при инвазивной перстневидноклеточной карциноме желудка и дольковой карциноме молочной железы). Снижение уровня Е-кадгерина в опухолевых клетках связано с повышенной экспрессией ингибитора транскрипции EZH-2, что может быть причиной прогрессирования злокачественной опухоли [115]. При раке предстательной железы и предраковых поражениях повышена активность AMACR (фермента, участвующего в бета-окислении разветвленных аминокислот) (*см.* далее) [116, 117] и гена *PCA3* на хромосоме 9q, который кодирует регуляторную рибонуклеиновую кислоту (РНК) [118, 119].

Такое разнообразие аномалий позволяет сделать вывод, что карцинома предстательной железы (как и другие злокачественные опухоли) является следствием нескольких критических комбинаций приобретенных соматических мутаций или эпигенетических нарушений. Описано предраковое поражение — простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). В ткани предстательной железы, где выявлена злокачественная опухоль, часто встречается ПИН, которая располагается в непосредственной близости от злокачественной опухоли. Исследования показали, что многие молекулярные изменения, обнаруживаемые при инвазивном процессе, также наблюдаются при ПИН. Например, определяются перестройки генов семейства *ETS* [120, 121], подтверждающие, что ПИН

предшествует злокачественной опухоли. Остается неясным, всегда ли ПИН трансформируется в нее [122].

Морфология. В ≈ 70% случаев карцинома предстательной железы локализуется в ее периферической зоне (обычно в заднем отделе железы, что позволяет пропальпировать опухоль при ректальном пальцевом исследовании) (рис. 21.34). Характерно, что на разрезе железы опухолевая ткань зернистая и плотная. Если опухоль располагается в толще ткани предстательной железы, то плохо визуализируется, но легче выявляется при пальпации. При местном распространении обычно поражаются перипростатическая ткань, семенные пузырьки и основание мочевого пузыря, что при запущенных формах заболевания может привести к обструкции уретры. Метастазы вначале распространяются по лимфатическим сосудам до уровня запирательных лимфатических узлов и достигают парааортальных лимфатических узлов. Гематогенная диссеминация происходит главным образом в кости, особенно кости осевого скелета, но в некоторых случаях наблюдается массивная диссеминация во внутренние органы (скорее исключение, чем правило). Метастазы в костях обычно являются остеобластными и в случае обнаружения у мужчин четко указывают на наличие рака предстательной железы (рис. 21.35). Чаще всего поражается поясничный отдел позвоночника, затем (в порядке убывания частоты) — проксимальная часть бедренной кости, кости таза, грудной отдел позвоночника и ребра.

Гистологически большинство опухолей предстательной железы представляют собой аденокарциному, которая характеризуется наличием четко очерченных, легко определяемых железистых структур [123, 124]. Опухолевые железы обычно меньше по размеру и выстланы одним слоем кубических клеток или низкими цилиндрическими эпителиальными клетками. Опухолевые железы располагаются ближе друг к другу и, что характерно, лишены разветвлений или папиллярных инвагинаций. В опухолевых железах отсутствует наружный базальный слой, характерный для желез нормального органа. Цитоплазма опухолевых клеток варьирует от тускло-светлой, характерной для клеток неизменен-

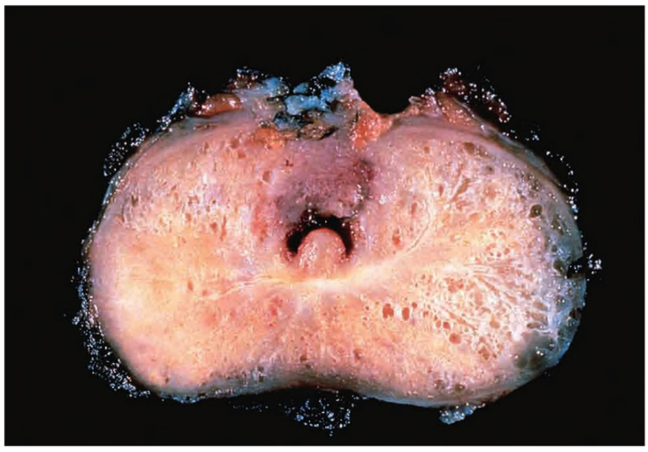


РИС. 21.34 Аденокарцинома предстательной железы. Опухолевая ткань располагается в заднем отделе железы (*внизу слева*). Плотная беловатая ткань опухоли отличается от рыхлой структуры доброкачественной периферической зоны на противоположной стороне.

РИС. 21.35 Рак предстательной железы с остеобластными метастазами в теле позвонков.

ных желез, до отчетливо амфофильной. Ядра крупные и часто содержат одно или несколько больших ядрышек. Наблюдаются некоторые различия в размере ядер и их форме, но в целом плеоморфизм не очень выражен. Фигуры митоза нехарактерны.

Для патолога диагностика рака предстательной железы представляет одну из самых больших трудностей [125]. Проблема не только в недостаточном количестве ткани, получаемой во время игольной биопсии для гистологического исследования, но также в том, что часто в биопсийных образцах содержится лишь несколько опухолевых желез среди множества нормальных (рис. 21.36). Морфологическая диагностика рака предстательной железы также сложна, т.к. признаки злокачественности могут быть едва уловимыми, что повышает вероятность ложноотрицательного результата. Существует также множество доброкачественных процессов, имитирующих злокачественную опухоль, что тоже может привести к ошибочной диагностике. Несмотря на то что есть несколько гистологических признаков, специфичных для рака предстательной железы, например периневральная инвазия (рис. 21.37), диагноз ставят при сочетании тканевых, клеточных и некоторых дополнительных признаков. Как отмечено ранее, главным отличительным признаком доброкачественности процесса в предстательной железе является наличие клеток базального слоя, в то время как их отсутствие свидетельствует о раке предстательной железы (сравните рис. 21.33B и рис. 21.36) [126]. Патологи используют эту особенность, применяя иммуногистологические маркеры для выявления клеток базального

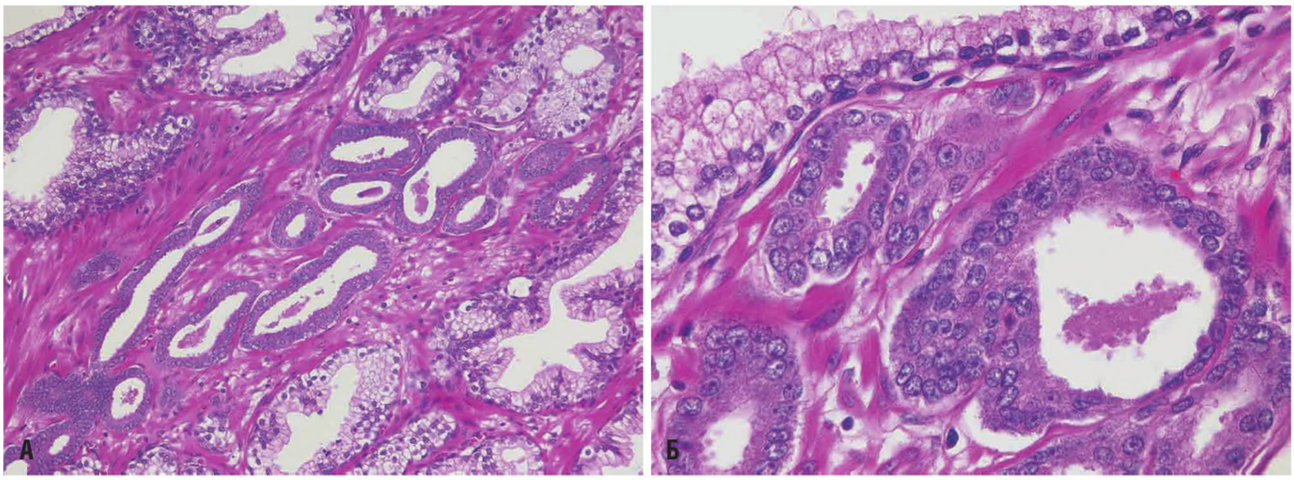


РИС. 21.36 **(А)** Аденокарцинома предстательной железы, характеризующаяся наличием маленьких опухолевых желез, расположенных группами между более крупными нормальными железами. **(Б)** При большом увеличении видно несколько маленьких опухолевых желез, для которых характерно наличие увеличенных ядер, выраженных ядрышек и темной цитоплазмы (*вверху*).

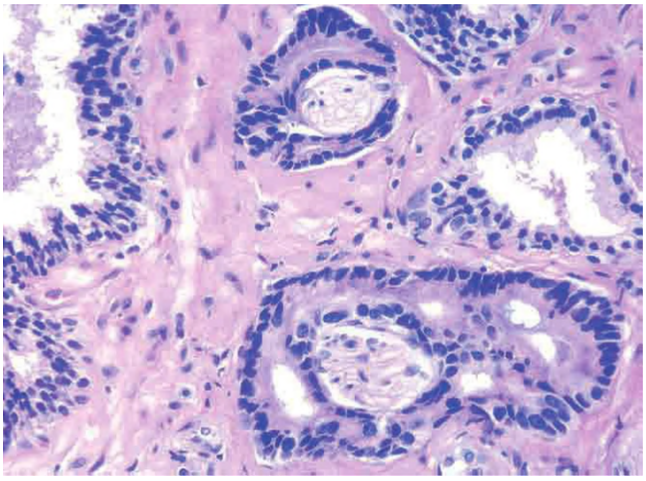
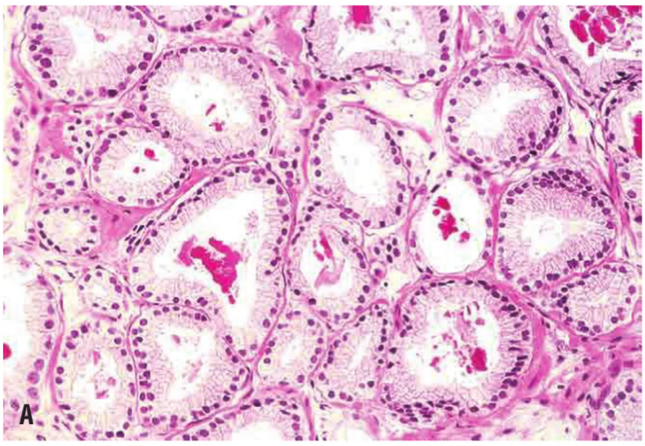


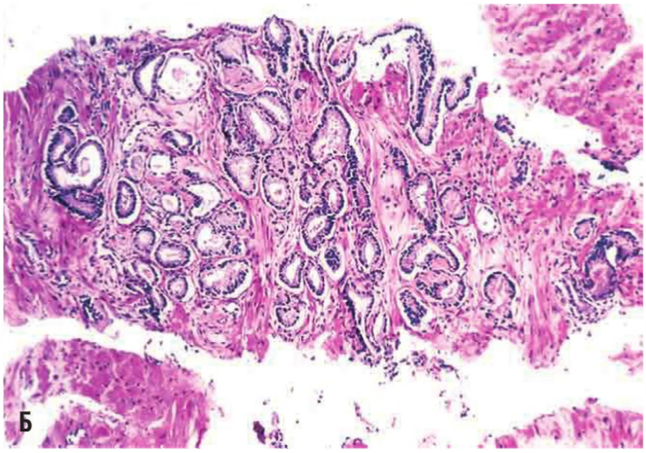
РИС. 21.37 Периневральная инвазия опухолевых желез при карциноме предстательной железы (сравните с нормальной железой слева).

слоя. С помощью иммуногистохимического исследования можно определить уровень AMACR, который повышается при раке предстательной железы. Большинство злокачественных опухолей предстательной железы дают положительную реакцию на AMACR. Чувствительность этого метода варьирует от 82 до 100%. Использование данных маркеров с целью повышения точности диагностики рака предстательной железы имеет свои ограничения из-за возможности ложноположительных и ложноотрицательных результатов, поэтому необходимо также выполнить рутинное окрашивание гематоксилином и эозином.

В ≈ 80% случаев в ткани предстательной железы с карциномой также обнаруживают ПИН высокой степени [127, 128]. ПИН характеризуется наличием нормальных желез простаты, выстланных атипичными клетками с выраженными ядрышками. Цитологически ПИН и карцинома могут быть идентичными, но на тканевом уровне ПИН отличается более крупными разветвленными железами с папиллярными разрастаниями в отличие от инвазивного рака, при котором маленькие железы с ровными границами просвета расположены близко друг к другу. Железы ПИН выстланы прерывистым базальным слоем и неизмененной базальной мембраной. ПИН и инвазивный рак имеют несколько общих признаков. Во-первых, они локализуются преимущественно в периферической зоне. Если сравнить предстательную железу, пораженную и не пораженную злокачественной опухолью, то в предстательной железе с опухолью чаще обнаруживают ПИН. ПИН, как правило, располагается в непосредственной близости от злокачественной опухоли, а в некоторых случаях трансформируется в нее. Большинство молекулярных изменений, характерных для инвазивного рака, также присутствуют в ПИН, подтверждая факт, что ПИН является переходным звеном между неизмененной тканью и инвазивным раком. Однако до сих пор причина ПИН и как часто она трансформируется в рак неизвестны, поэтому термин «карцинома *in situ*» для ПИН не применим (в отличие от рака шейки матки).

Градация и стадирование. Для определения злокачественного потенциала рака предстательной железы используют систему градации по Глисону [129, 130]. В шкале Глисона рак предстательной железы подразделяют на 5 степеней злокачественности в зависимости от дифференцировки железистого компонента. К степени 1 относятся самые высокодифференцированные опухоли, железы которых внешне одинаковые и округлые и расположены в виде четко очерченных узелков (рис. 21.38А). Степень 5, напротив, характеризуется отсутствием железистой дифференцировки и инфильтрацией стромы опухолевыми клетками в виде тяжей, пластов и гнезд (*см.* рис. 21.38В). Остальные степени занимают промежуточное положение. Большинство опухолей имеют участки с разной степенью злокачественности. Преобладающие в препарате изменения обозначают как *основные*, а изменения, занимающие меньшую площадь, — как *второстепенные*. Затем суммируют степени основных и второстепенных изменений. Например, злокачественная опухоль с основными изменениями степени 3 и второстепенными степени 4 в сумме будет иметь 7 баллов по Глисону. При наличии





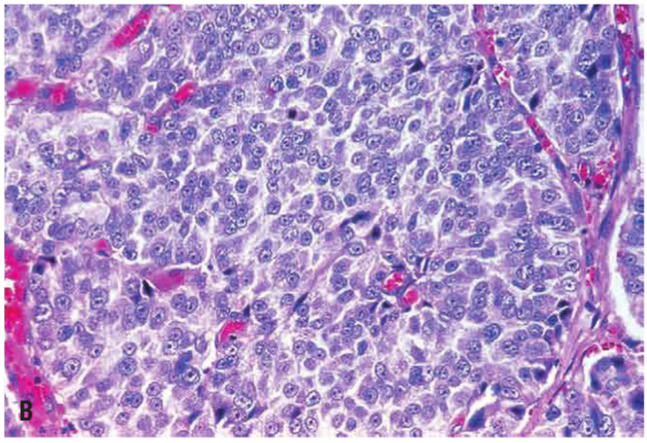


РИС. 21.38 **(А)** Высокодифференцированная карцинома предстательной железы (сумма баллов по Глисону 1 + 1 = 2) состоит из одинаковых по размеру, близко расположенных друг к другу опухолевых желез. В их просвете определяются эозинофильные кристаллоиды, наличие которых наиболее характерно для злокачественных образований, а среди них — для высокодифференцированных опухолей. **(Б)** В образце ткани, полученном при игольной биопсии предстательной железы, определяется аденокарцинома, которая характеризуется наличием различных по размеру, рассредоточенных, умеренно дифференцированных желез (сумма баллов по Глисону 3 + 3 = 6). **(В)** Низкодифференцированная аденокарцинома (сумма баллов по Глисону 5 + 5 = 10), состоящая из скоплений злокачественных клеток.

в биопсийном препарате трех участков с разными степенями для подсчета баллов по Глисону суммируют степень основных изменений и наивысшую степень из оставшихся.

Исходя из этой схемы подсчета, высокодифференцированные злокачественные опухоли имеют минимум 2 балла по Глисону (1 + 1), а низкодифференцированные — максимум 10 баллов (5 + 5). Как правило, высокодифференцированные злокачественные опухоли имеют 2–4 балла по Глисону, умеренно дифференцированные — 5–6 баллов, от умеренно дифференцированных до низкодифференцированных — 7 баллов, низкодифференцированные — 8–10 баллов. Сумму от 2 до 4 баллов по Глисону обычно имеют небольшие высокодифференцированные злокачественные опухоли, расположенные в переходной зоне. Обнаруживают такую опухоль в операционном материале в основном случайно, при трансуретральной резекции предстательной железы, выполненной по поводу ДГПЖ. Большинство потенциально излечимых злокачественных опухолей предстательной железы, выявленных с помощью игольной биопсии при скрининге, имеют от 5 до 7 баллов по Глисону. Опухоли с суммой баллов от 8 до 10, как правило, представляют собой распространенный рак, который вряд ли удастся излечить.

Есть доказательства того, что рак предстательной железы со временем может стать более агрессивным, но оценка по шкале Глисона нередко остается неизменной в течение нескольких лет. Градация злокачественного потенциала имеет особое значение при раке предстательной железы, т.к. степень злокачественности и стадия опухолевого процесса являются наилучшими предикторами исхода.

Классификация рака предстательной железы (табл. 21.6) важна для выбора метода лечения. Опухоли T1 выявляют случайно или обнаруживают при трансуретральной резекции предстательной железы, выполненной по поводу ДГПЖ (T1a и T1b обозначают распространенность опухоли), либо при игольной биопсии, которую обычно проводят при повышении уровня PSA в сыворотке (T1c) [131–133]. К T2 относят локализованный рак. Для T3a характерно экстрапростатическое распространение без инвазии в семенные пузырьки, для T3b — с инвазией. При T4 опухоль прорастает в соседние органы. Вовлечение регионарных лимфатических узлов ассоциируется с неблагоприятным исходом.

Клинические признаки. У большинства мужчин со случайно выявленной при трансуретральной резекции предстательной железы аденокарциномой (T1a) прогрессирование процесса не происходит в течение 10 лет и более. В этом случае для пожилых пациентов необходимо только динамическое наблюдение, а для более молодых мужчин с большей ожидаемой продолжительностью жизни можно выполнить игольную биопсию с целью исключения злокачественной опухо-

ТАБЛИЦА 21.6 Международная классификация аденокарциномы предстательной железы на основе системы TNM

T	**Первичная опухоль**
T1	Опухоль клинически незначимая (не пальпируемая, не выявляемая при методах визуализации)
T1a	Поражение ≤ 5% резецированной ткани
T1b	Поражение > 5% резецированной ткани
T1c	Карцинома, выявленная при игольной биопсии в сочетании с повышенным PSA
T2	Пальпируемая или визуализируемая опухоль, ограниченная пределами предстательной железы
T2a	Поражение ≤ 5% одной доли
T2b	Поражение > 5% одной доли, но только с одной стороны
T2c	Поражение обеих долей
T3	Местное экстрапростатическое распространение
T3a	Экстракапсулярное распространение
T3b	Инвазия в семенные пузырьки
T4	Инвазия в соседние органы и/или поддерживающие структуры, включая шейку мочевого пузыря, прямую кишку, наружный сфинктер, мышцы, поднимающие задний проход, или диафрагму таза
N	**Регионарные лимфатические узлы**
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах
M	**Отдаленные метастазы**
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
M1a	Метастазы в отдаленные лимфоузлы
M1b	Метастазы в кости
M1c	Метастазы других локализаций

PSA — простат-специфический антиген.

ли в периферической зоне предстательной железы. Опухоли T1b более опасны. Их лечат так же, как опухоли, выявленные с помощью игольной биопсии, поскольку без лечения они в 20% случаев приводят к летальному исходу.

Локализованный рак предстательной железы протекает бессимптомно и обычно выявляется при ректальном пальцевом исследовании в виде узла или в случае повышения уровня PSA в сыворотке (*см.* далее). Рак предстательной железы, как правило, возникает в периферической зоне вдали от уретры, поэтому нарушения мочеиспускания наблюдаются лишь на поздних стадиях.

Клинические проявления рака предстательной железы: затруднения в начале мочеиспускания или прерывание потока мочи, дизурия, учащенное мочеиспускание или гематурия. В настоящее время редко встречаются пациенты с жалобами на боли в пояснице, вызванные метастазами в позвоночник. Обнаружение остеобластных метастазов на обзорных рентгенограммах или при более чувствительном радиоизотопном сканировании костей позволяет диагностировать рак предстательной железы. Эти пациенты имеют однозначно неблагоприятный прогноз.

С помощью ректального пальцевого исследования можно обнаружить карциному на ранней стадии при локализации ее в заднем отделе (однако этот метод имеет низкие чувствительность и специфичность). Трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и другие методы визуализации выявляют характерные признаки рака предстательной железы, однако низкие чувствительность и специфичность этих методов также ограничивают использование их на практике. Для подтверждения диагноза обычно необходима трансректальная игольная биопсия предстательной железы.

Анализ PSA — самый важный тест при диагностике рака предстательной железы и оценки эффективности лечения [134]. PSA образуется в эпителиальных клетках предстательной железы и в норме секретируется в семенную жидкость. PSA представляет собой серинову протеазу, главная задача которой состоит в поддержании спермы в жидком состоянии после эякуляции. В норме у мужчин концентрация PSA в плазме крови очень низкая. Повышение уровня PSA может быть вызвано как локализованной, так и распространенной злокачественной опухолью. В большинстве лабораторий пограничным значением считают уровень PSA, равный 4 нг/мл. Однако такой подход к определению уровня PSA не является точным, что может стать причиной промедления в диагностике рака предстательной железы.

PSA — специфический маркер для органа, но не для рака. Способствовать повышению PSA могут также такие факторы, как простатит, инфаркт, инструментальные исследования предстательной железы и семяизвержение. Более того, 20–40% пациентов с локализованной стадией рака предстательной железы имеют концентрацию PSA 4 нг/мл или ниже.

Столь детальное описание анализа PSA обусловлено повсеместным его проведением, а также сложностью и вероятностью ложной его интерпретации. Фактически анализ PSA представляет собой тест для выявления злокачественной опухоли. Следовательно, врачи должны обеспечивать возвращение результатов анализов из лаборатории, регистрацию значений PSA, отличающихся от нормы и вызов пациентов на консультацию при повышении уровня этого антигена. Большинство медицинских ошибок являются результатом недооценки уровня PSA и, следовательно, причиной задержки диагностики злокачественной опухоли.

Предложено несколько способов оценки и интерпретации результатов PSA: (1) оценка соотношения между уровнем PSA в плазме крови и объемом предстательной железы (*плотность PSA*); (2) учет возрастных интервалов значений PSA (*возрастная норма*); (3) анализ изменений значений PSA в течение определенного времени (*нарастание PSA*); (4) оценка соотношения свободного и связанного PSA в сыворотке крови (*процент свободного PSA*). При увеличении предстательной железы на фоне ДГПЖ обычно наблюдаются более высокие значения PSA.

Определение *плотности PSA* может дать дополнительную информацию о степени влияния ДГПЖ на уровень PSA в сыворотке. Для того чтобы рассчитать, какое значение PSA приходится на 1 г предстательной железы, необходимо разделить общий уровень PSA на

объем железы (обычно определяемый при трансректальном УЗИ). С возрастом наблюдается постепенное увеличение предстательной железы. Из этого можно сделать вывод, что у всех пожилых мужчин уровень PSA в плазме крови выше, чем у молодых.

Верхняя граница *возрастной нормы PSA* в плазме для мужчин 40–49 лет составляет 2,5 нг/мл, для мужчин 50–59 лет — 3,5 нг/мл, для мужчин 60–69 лет — 4,5 нг/мл и для мужчин 70–79 лет — 6,5 нг/мл. Следовательно, уровень PSA 3,5 нг/мл, находящийся в пределах нормы в рамках лабораторного теста, должен заставить врача насторожиться, если был определен у мужчины 40 лет, и провести дополнительное обследование.

Еще один способ — определение скорости *нарастания PSA*, или степени изменения PSA. У мужчин, страдающих раком предстательной железы (в отличие от мужчин, не имеющих его), наблюдается ежегодное увеличение PSA. Прирост PSA более 0,75 нг/мл в год позволяет заподозрить наличие рака. Для получения достоверных результатов необходимо не менее трех измерений уровня PSA за период 1,5–2 года. Каждое последующее измерение может существенно отличаться от предыдущего (до 20%). При значительном увеличении уровня PSA в сыворотке, даже если последний результат не превышал установленной нормы (< 4 нг/мл), необходимо дополнительное обследование.

Исследования показали, что иммунореактивный PSA (определяемый широко распространенным тестом на антитела) существует в двух формах: в виде основной фракции, связанной с α_1-антихимотрипсином, и небольшой свободной фракции. *Процент свободного PSA* (свободный PSA/общий PSA × 100) меньше у пациентов со злокачественной опухолью предстательной железы, чем у пациентов с доброкачественными заболеваниями предстательной железы. Уровень свободного PSA, превышающий 25%, свидетельствует о низком риске развития рака, а при уровне свободного PSA менее 10% необходимо исключить рак предстательной железы.

Поскольку многие небольшие локализованные опухоли предстательной железы, выявленные по повышенному уровню PSA, могут не прогрессировать в клинически значимый инвазивный рак, до сих пор неясно, что делать с ними. Продолжаются дискуссии относительно необходимости широкого скрининга рака предстательной железы. Много усилий сосредоточено на определении критериев, на основе которых можно было бы отличить локализованные опухоли с высокой вероятностью прогрессирования от опухолей, с которыми это не произойдет.

Повторные измерения уровня PSA очень важны для оценки эффективности терапии. Например, повышение уровня PSA после радикальной простатэктомии или лучевой терапии локализованного рака указывает на рецидив или диссеминацию опухолевых клеток. Выявление PSA с помощью иммуногистохимического исследования в образцах ткани предстательной железы также может помочь патологу установить наличие в ней метастатической опухоли [135].

Для лечения рака предстательной железы используют хирургический метод, лучевую и гормональную терапию. Ожидаемая продолжительность жизни более 90% пациентов, получающих такое лечение, составляет около 15 лет. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия. Прогноз после нее зависит от стадии заболевания, состояния ткани на границе резекции и степени злокачественности по Глисону. Альтернативный способ лечения локализованного рака предстательной железы — дистанционная или внутритканевая лучевая терапия, которая заключается в помещении в ткань предстательной железы радиоактивных источников излучения (*брахитерапия*). Дистанционную лучевую терапию также используют для лечения локализованных опухолей, размер которых слишком мал для хирургического лечения.

Поскольку некоторые опухоли предстательной железы характеризуются относительно бессимптомным течением, может пройти около 10 лет, прежде чем можно будет оценить преимущества хирургического или лучевого лечения. В связи с этим большинству пожилых мужчин, мужчинам с выраженной сопутствующей патологией и даже некоторым молодым мужчинам с низким уровнем PSA и локальным высокодифференцированным раком предстательной железы может быть рекомендовано активное наблюдение.

Лечение распространенной метастатической карциномы предстательной железы основано на устранении влияния андрогенов посредством орхэктомии или приема синтетических агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH). Длительный прием этих агонистов приводит к состоянию лекарственной кастрации. Однако, несмотря на то что антиандрогенная терапия приводит к ремиссии, опухоль в итоге становится резистентной к тестостерону, после чего быстро прогрессирует до летального исхода.

Другие опухоли и опухолевидные образования

Протоковая аденокарцинома предстательной железы (аденокарцинома из эпителиальных клеток периферических протоков простаты) аналогична классической аденокарциноме предстательной железы, а *аденокарцинома из эпителиальных клеток периуретральных протоков предстательной железы* имеет признаки и симптомы, характерные для уротелиального рака (гематурию и обструкцию мочевыводящих путей) [136, 137]. Протоковые аденокарциномы характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом. Опухолевые клетки аденокарциномы могут приобретать плоскоклеточную дифференцировку вследствие гормонального лечения или *de novo*. В результате опухоль становится железисто-плоскоклеточной либо «чисто» плоскоклеточной. Рак предстательной железы с секрецией значительного количества слизи называют *коллоидной карциномой предстательной железы* [138]. Самым агрессивным вариантом рака предстательной железы является *мелкоклеточный рак* [139]. Почти во

всех перечисленных вариантах злокачественных опухолей быстро наступает летальный исход, лишь некоторые пациенты выживают при «агрессивной» комбинированной химиотерапии.

Наиболее частой вторичной злокачественной опухолью предстательной железы является *уротелиальный рак* [139]. Существует два варианта поражения железы. Крупные инвазивные уротелиальные карциномы могут напрямую прорастать из мочевого пузыря в предстательную железу. Карцинома *in situ* мочевого пузыря, напротив, распространяется в простатическую часть уретры, затем спускается в протоки простаты и ацинусы.

В предстательной железе также могут развиваться опухоли мезенхимального происхождения (*см.* ранее) [140–142]. Изредка встречаются мезенхимальные опухоли, происходящие из стромы предстательной железы [143]. Предстательная железа может стать местом манифестации лимфом, но у многих пациентов заболевание очень быстро приобретает системный характер [144].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kottra JJ, Dunnick NR: Retroperitoneal fibrosis. Radiol Clin North Am 34:1259, 1996.
2. Smeulders N, Woodhouse CR: Neoplasia in adult exstrophy patients. BJU Int 87:623, 2001.
3. deVries CR, Freiha FS: Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol 143:1, 1990.
4. Nickel JC: Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. Can Fam Physician 46:2430, 2000.
5. Wyndaele JJ: Evaluation of patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Sci World J 5:942, 2005.
6. Long J P, Jr, Althausen AF: Malacoplakia: a 25-year experience with a review of the literature. J Urol 141:1328, 1989.
7. Young RH: Papillary and polypoid cystitis. A report of eight cases. Am J Surg Pathol 12:542, 1988.
8. Lane Z, Epstein JI: Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 32:758, 2008.
9. Corica FA et al.: Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. Urology 50:427, 1997.
10. Young RH, Scully RE: Nephrogenic adenoma. A report of 15 cases, review of the literature, and comparison with clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. Am J Surg Pathol 10:268, 1986.
11. Allan CH, Epstein JI: Nephrogenic adenoma of the prostatic urethra: a mimicker of prostate adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 25:802, 2001.
12. Mazal PR et al.: Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients. N Engl J Med 347:653, 2002.
13. Allan CH, Epstein JI: Nephrogenic adenoma of the prostatic urethra: a mimicker of prostate adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 25:802, 2001.
14. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43, 2007.
15. Taylor DC et al.: Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. Am J Surg Pathol 20:1481, 1996.
16. Epstein JI et al.: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 22:1435, 1998.
17. Eble JN et al.: The World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital System. Lyon, IARC Press, 2004.
18. Magi-Galluzzi C, Epstein JI: Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. Am J Surg Pathol 28:1615, 2004.
19. Cheville JC et al.: Inverted urothelial papilloma: is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? Cancer 88:632, 2000.
20. Witjes JA et al.: The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. J Urol 158:1500, 1997.
21. Gilbert HA et al.: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. J Urol 119:488, 1978.
22. Heney NM et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130:1083, 1983.
23. Melamed MR et al.: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. 1964. CA Cancer J Clin 43:348, 1993.
24. Elliott GB et al.: "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. Arch Pathol 96:91, 1973.
25. Farrow GM et al.: Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. Cancer Res 37:2794, 1977.
26. Melicow MM, Hollowell JW: Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases. J Urol 68:763, 1952.
27. Drew PA et al.: The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. Mod Pathol 9:989, 1996.
28. Volmar KE et al.: Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 27:1243, 2003.
29. Amin MB et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 18:466, 1994.
30. Talbert ML, Young RH: Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. Am J Surg Pathol 13:374, 1989.
31. Tamas EF et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. Mod Pathol 20:828, 2007.
32. Kamat AM et al.: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. Cancer 110:62, 2007.
33. Sakamoto N et al.: Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. Histopathology 21:135, 1992.
34. El-Bolkainy MN et al.: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer 48:2643, 1981.
35. Grignon DJ et al.: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. Cancer 67:2165, 1991.
36. Xiaoxu L et al.: Bladder adenocarcinoma: 31 reported cases. Can J Urol 8:1380, 2001.
37. Trias I et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. Eur Urol 39:85, 2000.
38. Brandau S, Bohle A: Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. Eur Urol 39:491, 2000.
39. Jung I, Messing E: Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. Cancer Control 7:325, 2000.
40. Gibas Z, Gibas L: Cytogenetics of bladder cancer. Cancer Genet Cytogenet 95:108, 1997.
41. Spruck CH et al.: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 54:784, 1994.
42. Luis NM et al.: Molecular biology of bladder cancer. Clin Transl Oncol 9:5, 2007.
43. Holmang S et al.: Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol 165:1124, 2001.
44. Malmstrom PU et al.: Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with

greater than or equal to 5-year follow-up. Scand J Urol Nephrol 21:185, 1987.
45. Koss LG: Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. Hum Pathol 10:533, 1979.
46. Melicow MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J Urol 68:261, 1952.
47. Smith G et al.: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. Br J Urol 55:665, 1983.
48. Murphy WM, Soloway MS: Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. Pathol Annu 17 (Pt 1):197, 1982.
49. Orozco RE et al.: Carcinoma in situ of the urinary bladder. Clues to host involvement in human carcinogenesis. Cancer 74:115, 1994.
50. Murphy WM et al.: Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. Cancer 53:1555, 1984.
51. Nielsen ME et al.: Urinary markers in the detection of bladder cancer: what's new? Curr Opin Urol 16:350, 2006.
52. Herr HW et al.: Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. J Urol 147:1020, 1992.
53. Martin SA et al.: Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. Am J Surg Pathol 26:292, 2002.
54. Montgomery EA et al.: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary tract: a clinicopathologic study of 46 cases, including a malignant example inflammatory fibrosarcoma and a subset associated with high-grade urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 30:1502, 2006.
55. Lopez-Beltran A et al.: Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. J Urol 159:1497, 1998.
56. Scholtmeijer RJ et al.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital tract in childhood. Eur Urol 9:69, 1983.
57. Kempton CL et al.: Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. Am J Surg Pathol 21:1324, 1997.
58. Diamond DA, Ransley PG: Male epispadias. J Urol 154:2150, 1995.
59. Belman AB: Hypospadias update. Urology 49:166, 1997.
60. Davenport M: ABC of general surgery in children. Problems with the penis and prepuce. BMJ 312:299, 1996.
61. Edwards S: Balanitis and balanoposthitis: a review. Genitourin Med 72:155, 1996.
62. Cupp MR et al.: The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 154:1024, 1995.
63. Dillner J et al.: Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 205:189, 2000.
64. Cubilla AL et al.: Morphological features of epithelial abnormalities and precancerous lesions of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 205:215, 2000.
65. Cubilla AL et al.: Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 9:111, 2001.
66. Burgers JK et al.: Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am 19:247, 1992.
67. Rozanski TA, Bloom DA: The undescended testis. Theory and management. Urol Clin North Am 22:107, 1995.
68. Hutson JM et al.: Normal testicular descent and the aetiology of cryptorchidism. Adv Anat Embryol Cell Biol 132:1, 1996.
69. Swerdlow AJ et al.: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. BMJ 314:1507, 1997.
70. Davenport M: ABC of general paediatric surgery. Inguinal hernia, hydrocele, and the undescended testis. BMJ 312:564, 1996.
71. United Kingdom Testicular Cancer Study Group: Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. BMJ 308:1393, 1994.
72. Buetow SA: Epidemiology of testicular cancer. Epidemiol Rev 17:433, 1995.
73. Nistal M, Paniagua R: Testicular biopsy. Contemporary interpretation. Urol Clin North Am 26:555, 1999.
74. Ulbright TM: Germ cell neoplasms of the testis. Am J Surg Pathol 17:1075, 1993.
75. Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242, 1997.
76. McIntyre A et al.: Genes, chromosomes and the development of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. Genes, Chromosomes, Cancer 47:547, 2008.
77. Looijenga LHS et al.: Chromosomes and expression in human testicular germ-cell tumors. Insight into their origin and pathogenesis. Ann NY Acad Sci 1120:187, 2007.
78. Eble JN: Spermatocytic seminoma. Hum Pathol 25:1035, 1994.
79. Emerson RE, Ulbright TM: The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of tumors of the testis and paratestis. Semin Diagn Pathol 22:33, 2005.
80. Motzer RJ et al.: Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. J Urol 159:133, 1998.
81. Doherty AP et al.: The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. Br J Urol 79:247, 1997.
82. Dilworth JP et al.: Non–germ cell tumors of testis. Urology 37:399, 1991.
83. Kim I et al.: Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 9:177, 1985.
84. Cheville JC et al.: Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. Am J Surg Pathol 22:1361, 1998.
85. Young RH et al.: Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. Am J Surg Pathol 22:709, 1998.
86. Ferry JA et al.: Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. Am J Surg Pathol 18:376, 1994.
87. McNeal JE: Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology 17:11, 1981.
88. Wise GJ, Silver DA: Fungal infections of the genitourinary system. J Urol 149:1377, 1993.
89. Oates RD et al.: Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. J Urol 140:751, 1988.
90. Mukamel E et al.: Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations. J Urol 144:1399, 1990.
91. Epstein JI, Hutchins GM: Granulomatous prostatitis: distinction among allergic, nonspecific, and post-transurethral resection lesions. Hum Pathol 15:818, 1984.
92. Kohnen PW, Drach GW: Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. J Urol 121:755, 1979.
93. Roehrborn CG, McConnell: Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history. In: Wein AJ (ed.), Campbell-Walsh Urology, Philadelphia, WB Saunders, 2007, vol XVI: 2727.
94. Umtergasser G et al.: Benign prostatic hyperplasia: age related tissue-remodeling. Exp Gerontol 40:121, 2005.
95. Marks LS et al.: Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. Urology 72:247, 2008.
96. Heracek J et al.: Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Steroids 72:375, 2007.
97. Roehrborn GC: Current medical therapies for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: achievements and limitations. Rev Urol 10:14, 2008.
98. Barkin J: management of benign prostatic hyperplasia by primary care physicians in the 21st century: the new paradigm. Can J Urol Suppl 1:21, 2008.

99. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43, 2007.
100. Ekman P: Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. Eur Urol 35:362, 1999.
101. Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266, 2007.
102. Albertelli MA et al.: Replacing the mouse androgen receptor with human alleles demonstrates glutamine tract length-dependent effects on physiology and tumorigenesis in mice. Mol Endocrin 20:1248, 2006.
103. Nieto M et al.: Prostate cancer: Refocusing on androgen receptor signaling. Int J Biochem Cell Biol 39:1562, 2007.
104. DeMarzo AM et al.: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 361:955, 2003.
105. Nelson WG et al.: Prostate cancer. N Engl J Med 349:366, 2003.
106. Prowatke I et al.: Expression analysis of imbalanced genes in prostate carcinoma using tissue microarrays. Br J Cancer 96:82, 2007.
107. Tomlins SA, Rubin MA, Chinnaiyan AM: Integrative biology of prostate cancer progression. Annu Rev Pathol 1:243, 2006.
108. Wiklund F, Gillanders EM, Albertus JA, Bergh A, Damber JE, Emanuelsson M et al.: Genome-wide scan of Swedish families with hereditary prostate cancer: suggestive evidence of linkage at 5q11.2 and 19p13.3. Prostate 57:290, 2003.
109. Freedman ML et al.: Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. Proc Natl Acad Sci USA 103:14068, 2006.
110. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM: Recurrent gene fusions in prostate cancer. Nature Rev Cancer 8:497, 2008.
111. Mosquera JM et al.: Morphologic features of *TMPRSS2-ERG* gene fusion prostate cancer. J Pathol 212:91, 2007.
112. Iljin K et al.: TMRPSS2 fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. Cancer Res 66:10658, 2006.
113. Carmen J et al.: Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 93:1671, 2001.
114. Schalken JA et al.: Molecular prostate cancer pathology: current issues and achievements. Scand J Urol Nephrol Suppl 216:82, 2005.
115. Varambally S et al.: The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. Nature 419:624, 2002.
116. Jiang Z et al.: Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). Am J Clin Pathol 122:275, 2004.
117. Luo J et al.: Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. Cancer Res 62:2220, 2002.
118. Groskopf J et al.: APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem 52:1089, 2006.
119. Marks LS et al.: PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men.
120. Cerveira N et al.: *TMPRSS2-ERG* gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. Neoplasia 8:826, 2006.
121. Perner S et al.: *TMPRSS2: ERG* fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. Am J Surg Pathol 31:882, 2007.
122. Epstein JI, Herawi M: Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol 175:820, 2006.
123. Epstein JI, Netto GJ: Biopsy Interpretation of the Prostate. Philadelphia, JB Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
124. Eble JN et al.: Pathology and Genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors. World Health Organization, Geneva, 2004.
125. Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Hum Pathol 26:223, 1995.
126. Wojno KJ, Epstein JI: The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. Am J Surg Pathol 19:251, 1995.
127. McNeal JE: Significance of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis. Urology 34:9, 1989.
128. McNeal JE, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol 17:64, 1986.
129. Epstein JI et al.: Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. Adv Anat Pathol 13:57, 2006.
130. Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111:58, 1974.
131. Epstein JI et al.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 271:368, 1994.
132. Matzkin H et al.: Stage T1A carcinoma of prostate. Urology 43:11, 1994.
133. Eble JN, Epstein JI: Stage A carcinoma of the prostate. In Roth LM (ed): Pathology of the Prostate, Seminal Vesicles, and Male Urethra. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 61–82.
134. Gretzer MB, Partin AW: PSA markers in prostate cancer detection. Urol Clin North Am 30:677, 2003.
135. Epstein JI: PSAP and PSA as immunohistochemical markers. Urol Clin North Am 20:757, 1993.
136. Brinker DA et al.: Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. Am J Surg Pathol 23:1471, 1999.
137. Ro JY et al.: Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. Hum Pathol 21:593, 1990.
138. Wang W, Epstein JI: Small cell carcinoma of the prostate: a morphological and immunohistochemical study of 95 cases. Am J Surg Pathol, 32:65, 2008.
139. Oliai BR et al.: A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 25:794, 2001.
140. Sexton WJ et al.: Adult prostate sarcoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol 166:521, 2001.
141. Raney RB et al.: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Inter-group Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 23:215, 2001.
142. Hansel DE, Epstein JI: Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. Am J Surg Pathol 30:1316, 2006.
143. Herawi M, Epstein JI: Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. Am J Surg Pathol 30:694, 2006.
144. Bostwick DG, Mann RB: Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. Cancer 56:2932, 1985.

22

Женская половая система

Развитие 1140
Анатомия 1140
Инфекции 1142

■ ВУЛЬВА 1145

Киста бартолиновой железы 1145
Неопухолевая патология кожи наружных половых органов 1145
Доброкачественные экзофитные поражения 1146
Плоскоклеточные новообразования 1146
Железистые новообразования 1149
Злокачественная меланома 1150

■ ВЛАГАЛИЩЕ 1151

Аномалии развития 1151
Предраковые поражения и злокачественные опухоли 1151

■ ШЕЙКА МАТКИ 1152

Острый и хронический цервицит 1152
Эндоцервикальные полипы 1153
Предраковые поражения и злокачественные опухоли 1153

■ ТЕЛО МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЙ 1160

Гистологические изменения эндометрия во время менструального цикла 1160
Функциональные нарушения эндометрия 1162
Воспаление 1164
Эндометриоз и аденомиоз 1164
Полипы эндометрия 1166
Гиперплазия эндометрия 1167
Опухоли эндометрия 1169
Опухоли миометрия 1174

■ МАТОЧНЫЕ ТРУБЫ 1176

Воспаление 1176
Опухоли и кисты 1176

■ ЯИЧНИКИ 1177

Неопухолевые и функциональные кисты 1177
Опухоли яичников 1178

■ ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТЫ 1192

Патология ранних сроков беременности 1192
Патология поздних сроков беременности 1194
Гестационная трофобластическая болезнь 1198

Развитие

В особенностях развития женских половых органов находится основа формирования их аномалий, а также гистогенеза различных опухолей. Первыми из определяющих компонентов эмбриогенеза являются первичные половые клетки, которые появляются в стенке желточного мешка на 4-й неделе внутриутробного развития, а к 5-й или 6-й неделе мигрируют в урогенитальную складку. Затем мезодермальный эпителий урогенитальной складки начинает пролиферировать, образуя в конечном итоге эпителий и строму половых желез. Делящиеся половые клетки, имеющие эндодермальное происхождение, встраиваются в пролиферирующий мезодермальный эпителий и в дальнейшем образуют яичники [1].

Вторым важным компонентом эмбриогенеза женских половых органов является *мюллеров проток*[1]. Примерно на 6-й неделе внутриутробной жизни инвагинация и последующее слияние целомического эпителия (мезотелия) приводят к формированию боковых мюллеровых (или парамезонефральных) протоков. Мюллеровы протоки прогрессивно удлиняются в каудальном направлении и проникают в тазовую область, где поворачивают в медиальном направлении и сливаются с урогенитальным синусом в области мюллерова бугорка (рис. 22.1А). Урогенитальный синус образуется в результате разделения клоаки уроректальной перегородкой, и он в конечном итоге становится преддверием наружных половых органов (*см.* рис. 22.1Б). В норме неслившиеся части протоков образуют маточные (фаллопиевы) трубы, слившаяся каудальная часть протоков является зачатком матки и верхней части влагалища, а урогенитальный синус формирует нижнюю часть влагалища и его преддверие. Следовательно, вся слизистая оболочка матки и маточных труб, а также поверхностный эпителий яичников развиваются из целомического эпителия. Тесная эмбриогенетическая связь между целомическим эпителием и системой мюллеровых протоков проявляется и постнатально в форме доброкачественных (*эндометриоз*) и злокачественных (*эндометриоидные* и *серозные опухоли*) заболеваний, которые могут вовлекать как поверхностный эпителий яичников, так и эпителий брюшины. Кроме того, эта связь объясняет морфологическое сходство опухолей, развивающихся в разных отделах женских половых органов (например, серозных, эндометриоидных, светлоклеточных образований).

Эпителий влагалища, шейки матки и мочевыводящих путей формируется путем индукции стромой клеток базального слоя, которые в дальнейшем подвергаются плоскоклеточной и уротелиальной дифференцировке [2]. Некоторые клетки остаются некоммитированными и формируют резервные клетки шейки матки. В последующем они могут пойти по пути как плоскоклеточной, так и цилиндроклеточной дифференцировки [3].

В норме у плода женского пола мезонефральные протоки подвергаются регрессии, но их остатки могут персистировать и у взрослых в виде эпителиальных включений (*протока Гартнера*), прилегающих к яичникам, маточным трубам и матке. В шейке матки и влагалище такие остаточные структуры могут привести к образованию кист, называемых *кистами протока Гартнера*. Многие этапы эмбриогенеза внутренних и наружных половых органов и их эпителиальной выстилки являются результатом реципрокных эпителиально-стромальных сигналов, приводящих к мезенхимальному ремоделированию и изменениям метаболического пути эпителиальных клеток [2, 5].

Анатомия

У женщин репродуктивного возраста размер яичников составляет 4 × 2,5 × 1,5 см. В яичнике различают корковое и мозговое вещество. Корковое вещество представлено слоем плотно расположенных клеток стромы и малоклеточной волокнистой соединительной тканью, покрывающей их тонким слоем. В наружных отделах коркового вещества обнаруживаются фолликулы на разных стадиях созревания. При каждом менструальном цикле один из фолликулов созревает до стадии граафова пузырька, который после овуляции трансформируется в желтое тело. У взрослых женщин в коре яичника могут быть как вновь образованное желтое тело, так и белые (старые) тела.

Мозговое вещество яичника состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани и содержит остатки мезонефрального протока (*сеть яичника*), а также мелкие скопления вокруг сосудов и нервов округлых или полигональных эпителиоидных клеток — воротных клеток (или *клеток Бергера*). Воротные клетки, представляющие собой рудиментарные остатки примитивной двуполой стадии развития гонад, вырабатывают стероиды и сходны с интерстициальными клетками яичек. Редко из этих клеток развиваются маскулинные опухоли (*адренокортикоидная аденома яичника*).

Слизистая оболочка маточной трубы формирует многочисленные тонкие папиллярные складки и представлена тремя типами клеток: *реснитчатыми цилиндрическими*, *безреснитчатыми цилиндрическими секреторными* и так называемыми *вставочными клетками*, являющимися неактивными секреторными клетками.

Размер матки меняется в зависимости от возраста женщины и количества родов. Масса матки составляет ≈ 50 г, а размер у нерожавшей женщины репродуктивного возраста достигает 8,0 × 6,0 × 3,0 см. Беременности приводят к небольшому увеличению матки (масса достигает 70 г), а в период менопаузы масса и размер матки уменьшаются на 50%.

В матке выделяют 3 области, различающиеся анатомически и функционально: шейку, нижний маточный сегмент и тело. Шейку матки, в свою очередь, подразделяют на эктоцервикс (влагалищную часть) и эндоцервикс. *Эктоцервикс* виден невооруженным гла-

[1] У плода мужского пола антимюллеров гормон [4], выделяемый развивающимися яичками, вызывает регрессию мюллеровых протоков и образование парных *вольфовых* (или мезонефральных) *протоков*, формирующих придатки яичек и семявыносящие протоки.

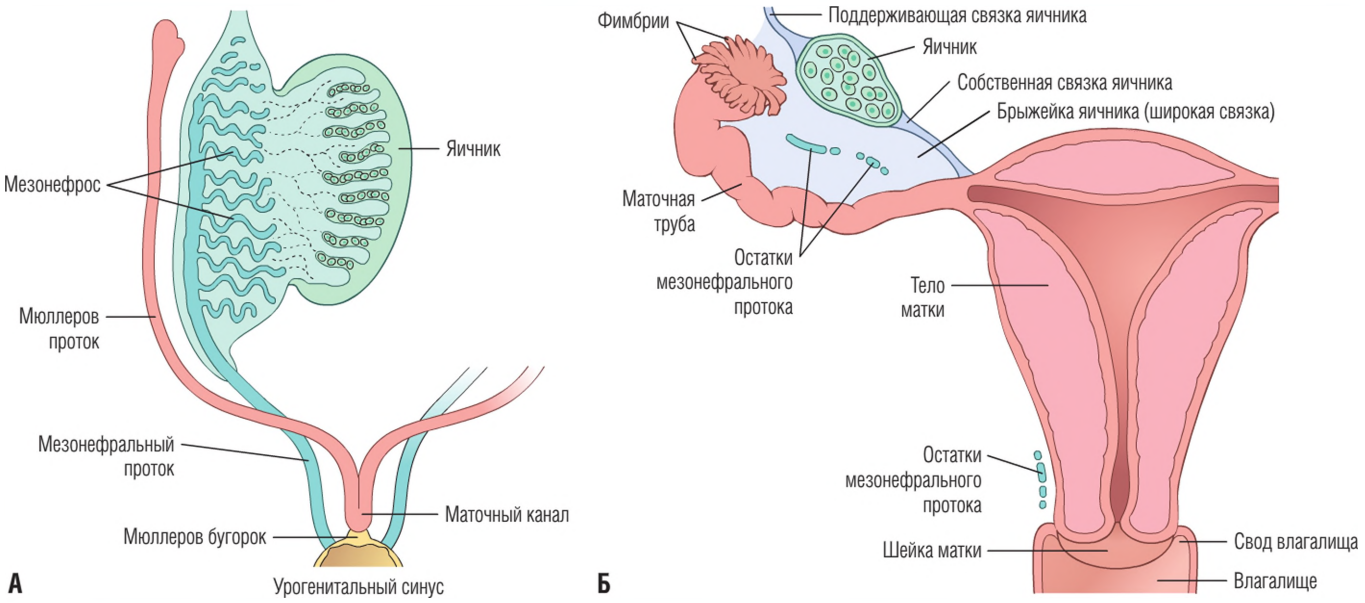


РИС. 22.1 Эмбриогенез и анатомия женских половых органов. **(А)** На ранних стадиях развития мезонефральные и мюллеровы протоки сливаются в области урогенитального синуса и формируют мюллеров бугорок. **(Б)** К моменту рождения мюллеровы протоки плода сливаются с образованием маточных труб и матки и вступают в контакт с выстланной многослойным плоским эпителием слизистой оболочкой влагалища. Мезонефральные протоки регрессируют, но их остатки (*проток Гартнера*) могут обнаруживаться в яичниках, придатках и шейке матки [Langman J: Medical Embryology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981].

зом при влагалищном исследовании. Эктоцервикс покрыт неороговевающим многослойным плоским эпителием, переходящим на свод влагалища. Неороговевающий многослойный плоский эпителий сходится к центрально расположенному небольшому отверстию, которое называют *наружным зевом*. У нерожавших женщин он закрыт. Краниальнее наружного зева располагается *эндоцервикс*, выстланный железистым (продуцирующим слизь) цилиндрическим эпителием. Эндоцервикс погружается в подлежащую строму, формируя эндоцервикальные железы. Область, в которой неороговевающий многослойный плоский эпителий и эндоцервикальный цилиндрический эпителий граничат, называют *железисто-плоскоклеточным переходом* (рис. 22.2). Расположение этого перехода варьирует как вследствие анатомических особенностей шейки матки, так и вследствие возрастных гормональных воздействий. Дифференцировка клеток базального слоя в области железисто-плоскоклеточного перехода в плоский либо в железистый эпителий определяет микроанатомию этой области и приводит к прогрессирующему с возрастом смещению железисто-плоскоклеточного перехода вверх. Область шейки матки, где цилиндрический эпителий в конечном итоге замещается плоским, называют *зоной трансформации* (*см.* рис. 22.2). Процесс трансформации железистого эпителия в области железисто-плоскоклеточного перехода в многослойный, сначала незрелый плоский эпителий называют *плоскоклеточной метаплазией*. Незрелые клетки плоского эпителия восприимчивы к инфицированию HPV, что способствует развитию в области железисто-плоскоклеточного перехода предраковых поражений и карциномы шейки матки (*см.* далее) [6].

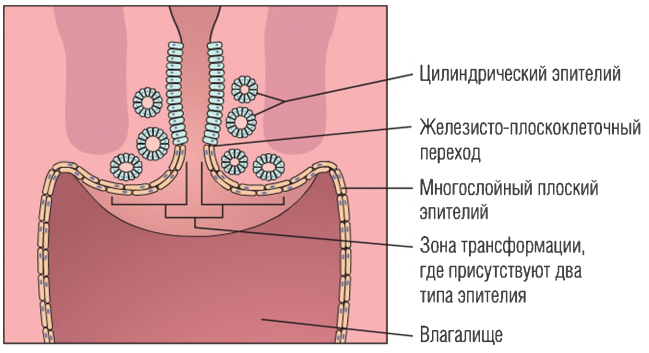


РИС. 22.2 Схематичное изображение зоны трансформации шейки матки, где присутствуют и многослойный плоский эпителий, и эндоцервикальный цилиндрический эпителий, подвергаясь метаплазии с дифференцировкой от железистого до плоскоклеточного.

Тело матки состоит из эндометрия, окруженного миометрием. Изменения эндометрия во время менструального цикла (*см.* далее) происходят периодически и обусловлены изменением уровня гормонов яичников (вспомните взаимодействия между гипоталамической, гипофизарной и яичниковой системами, лежащие в основе созревания фолликулов, овуляции и менструального цикла).

Заболевания женских половых органов широко распространены: осложнения беременности, инфекции, опухоли и гормонально-зависимые нарушения. Далее будет описана патологоанатомическая картина клинически самых значимых болезней женских половых органов. Более детальную информацию можно найти в современных руководствах по гинекологической патологии, а также клиническому акушерству и гинекологии [7, 8]. Патологические состояния, специфичные для каждого из анатомических отделов женских половых органов, будут обсуждены отдельно, но сначала

кратко остановимся на инфекциях и воспалительных заболеваниях органов малого таза, поскольку они могут одновременно поражать различные анатомические структуры.

Инфекции

Инфекции женских половых органов могут быть вызваны разнообразными микроорганизмами. Инфицирование *Candida* spp., *Trichomonas* spp. и *Gardnerella* spp. происходит очень часто и обычно обусловливает только выраженный дискомфорт без серьезных последствий. Другие инфекции, например *N. gonorrhoeae* и *Chlamydia* spp., являются основной причиной женского бесплодия, а некоторые латентные инфекции, в частности *U. urealyticum* и *M. hominis*, приводят к преждевременным родам. Вирусы, особенно вирусы простого герпеса (HSV) и HPV, также часто являются причиной инфекций половых органов у женщин. При инфицировании HSV на наружных половых органах появляются болезненные язвочки, а HPV играет важную роль в патогенезе рака шейки матки, влагалища и вульвы.

Многие из перечисленных возбудителей, вызывающих трихомониаз, гонорею, мягкий шанкр, венерическую гранулему (*пятая венерическая болезнь*), венерическую лимфогранулему (*четвертая венерическая болезнь*), сифилис, микоплазмоз, хламидиоз, а также HSV и HPV передаются половым путем [9]. Большинство этих заболеваний обсуждены в главе 8. Здесь остановимся только на аспектах, относящихся к женским половым органам, включая типичных возбудителей, поражающих нижние отделы половых путей (вульву, влагалище и шейку матки), а также тех, которые поражают половые органы и органы малого таза. Вирусы папилломы человека обсуждены в главе 7.

ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Поражение половых органов, вызванное HSV, как правило, затрагивает шейку матки, влагалище и вульву. HSV является ДНК-содержащим вирусом, имеющим 2 серотипа: HSV-1 и HSV-2. HSV-1 обычно вызывает инфекции ротоглотки, тогда как HSV-2 поражает слизистую оболочку половых органов и кожу. Однако в зависимости от особенностей сексуального поведения возможна обратная ситуация: HSV-1 может вызвать поражение половых органов, а HSV-2 — инфекцию полости рта (*см.* главу 8). В последние годы частота генитального герпеса резко увеличилась, особенно среди подростков и молодых женщин. К 40 годам жизни до 20% женщин серопозитивны на антитела к HSV-2 [10].

Клинические симптомы присутствуют у ≈ 30% инфицированных. Первые признаки обычно появляются через 3–7 дней после инфицирования половым путем. Поражения представляют собой красные папулы, трансформирующиеся в везикулы, а затем в болезненные сливающиеся язвы. Поражения кожи и слизистой оболочки вульвы хорошо заметны, тогда как поражения шейки матки и стенок влагалища обычно проявляются только обильными гнойными выделениями из влагалища и тазовой болью. Поражения в области уретры могут стать причиной болезненного мочеиспускания и задержки мочи. Первичное инфицирование обычно сопровождается развитием общих симптомов, таких как лихорадка, недомогание и болезненность паховых лимфатических узлов. Везикулы и язвы содержат большое количество вирусных частиц, обеспечивая высокую контагиозность инфекции во время ее активной фазы. Поражения слизистых оболочек и кожи разрешаются самопроизвольно в течение 1–3 нед, однако вирус проникает в пояснично-крестцовые ганглии и становится причиной латентной инфекции. Латентная фаза инфекции HSV может продолжаться неопределенно долгое время, и любое снижение активности иммунной системы, вызванное, например, стрессом, травмой, ультрафиолетовым облучением или гормональными нарушениями, может привести к реактивации вируса и рецидиву поражения кожи и слизистых оболочек [9]. Чаще всего рецидивы наблюдают у лиц с иммуносупрессией, при HSV-2 рецидивы возникают чаще, чем при HSV-1.

Передача HSV может происходить как в активной, так и в латентной фазе инфекции, хотя у бессимптомных вирусоносителей это менее вероятно. Презерватив не может полностью защитить от инфицирования HSV, поскольку вирусом может быть поражена достаточно большая область половых органов. Как и при других заболеваниях, передающихся половым путем, женщины более восприимчивы к инфицированию, чем мужчины. Считается, что инфицирование HSV-1 снижает восприимчивость к инфицированию HSV-2. Самым серьезным последствием HSV-инфекции является передача вируса новорожденному во время родов. Риск такой передачи особенно велик, если во время родов инфекция у матери является первичной или в активной фазе. В таких случаях показана операция кесарева сечения.

Диагностика заболевания основана на его типичной клинической картине и выявлении HSV с помощью лабораторных исследований. Экссудат из везикул аспирируют и вносят в культуру клеток. Через 48–72 час в клетках происходит *вирусная цитопатическая реакция*, после чего вирус может быть изолирован и серотипирован. В некоторых лабораториях для выявления HSV в патологических образованиях используют более чувствительную *полимеразную цепную реакцию*, твердофазный иммуноферментный анализ и прямую реакцию иммунофлуоресценции с антителами. У лиц с первичной инфекцией в острой фазе отсутствуют антитела к HSV в сыворотке крови. Выявление антител к HSV в сыворотке крови указывает на рецидив или латентную инфекцию.

Эффективной терапии латентной инфекции HSV нет, антивирусные препараты типа ацикловира или фамцикловира могут лишь уменьшать длительность начальной или рецидивной симптоматической фазы инфекции. В последнее время были разработаны несколько профилактических и терапевтических вакцин

против HSV, некоторые из них проходят различные фазы клинических испытаний [11].

Контагиозный моллюск представляет собой поксвирусную инфекцию кожи и слизистых оболочек. Существует 4 типа *вирусов контагиозного моллюска* (MCV): от MCV-1 до MCV-4, при этом MCV-1 является самым распространенным, а MCV-2 чаще всего передается половым путем. Инфекция широко распространена среди детей в возрасте от 2 до 12 лет и передается путем прямого контакта или через общие предметы гигиены (например, полотенца). Контагиозный моллюск может поражать любую область кожного покрова, но чаще всего кожу туловища, рук и ног. У взрослых MCV обычно передается половым путем и поражает кожу гениталий, нижней части живота, ягодиц и внутренней поверхности бедер. Средняя продолжительность инкубационного периода составляет 6 нед. Клинические проявления: характерные перламутровые куполообразные папулы размером 1–5 мм с пупочковидным вдавлением в центре. Центральное восковидное ядро папулы содержит клетки с вирусными включениями в цитоплазме (рис. 22.3).

Грибковые инфекции, особенно вызываемые дрожжевыми грибами рода *Candida*, распространены очень широко. *Candida* spp. — представители нормальной микрофлоры влагалища у многих женщин, а симптомы кандидоза обычно развиваются вследствие нарушения микроокружения влагалища. Кандидоз проявляется сильным генитальным зудом, покраснением, отеком и творожистыми выделениями из влагалища. Способствуют развитию инфекции СД, антибиотикотерапия, беременность и состояния, возникающие в результате нарушения клеточно-опосредованного иммунитета. Тяжелая форма инфекции может привести к изъязвлению слизистой оболочки. Диагноз ставят после обнаружения псевдомицелия гриба или нитевидных гифов гриба в нефиксированных мазках отделяемого из влагалища или при исследовании мазков, окрашенных по Папаниколау. Кандидоз не относят к заболеваниям, передающимся половым путем, несмотря на то что половой путь передачи инфекции подтвержден.

РИС. 22.3 Поражение, вызванное контагиозным моллюском. Видны вирусные включения (*стрелка*) в цитоплазме.

Влагалищная трихомонада (*T. vaginalis*) представляет собой крупное жгутиковое простейшее овоидной формы, которое можно легко обнаружить в нефиксированных мазках отделяемого из влагалища или в мазках, окрашенных по Папаниколау. Инфекция обычно передается половым путем, инкубационный период составляет от 4 дней до 4 нед. Заболевание может протекать бессимптомно, или могут быть желтоватые пенистые выделения из влагалища, вульвовагинальный дискомфорт, дизурия (болезненное мочеиспускание) и диспареуния (болезненность при половом контакте). Слизистая оболочка влагалища и шейки матки при инфекции обычно огненно-красного цвета с выраженной дилатацией сосудов шейки матки (характерная кольпоскопическая картина «земляничной шейки»).

G. vaginalis — грамотрицательная бактерия, которая является основной причиной *бактериального вагиноза* (*вагинита*). У пациенток обычно появляются жидкие, зеленовато-серые и зловонные (с рыбным запахом) выделения из влагалища. В мазках, окрашенных по Папаниколау, определяются поверхностные и промежуточные клетки плоского эпителия, покрытые толстым слоем коккобактерий. В таких случаях в посевах выявляют *G. vaginalis* и другие бактерии, включая анаэробные пептострептококки и аэробные α-гемолитические стрептококки. У беременных женщин бактериальный вагиноз может приводить к преждевременным родам.

U. urealyticum и *M. hominis* иногда вызывают вагинит и цервицит, а также хориоамнионит и преждевременные роды у беременных [12].

Большинство инфекций, вызванных *C. trachomatis*, проявляется цервицитом. Однако у некоторых пациенток поражение распространяется на матку и маточные трубы, приводя к эндометриту, сальпингиту и воспалению органов малого таза (*см.* далее).

Поражения половых органов, вызванные *T. pallidum*, описаны в главе 8, инфицирование HPV рассмотрено в данной главе в разделе «Шейка матки», а гонококковая инфекция — в разделе «Воспалительные заболевания органов малого таза».

Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза представляют собой восходящую инфекцию, которая начинается с вульвы или влагалища и распространяется вверх, вовлекая большинство структур женской половой системы. Воспалительные заболевания органов малого таза проявляются тазовыми болями, болезненностью придатков, лихорадкой и выделениями из влагалища. *Гонококковая инфекция* органов малого таза — самое частое серьезное осложнение гонореи у женщин. Другой причиной воспалительного заболевания органов малого таза является инфицирование *хламидиями*. Кроме этого, причиной воспалительного заболевания органов малого таза являются инфекции

после аборта (самопроизвольного или искусственного) и нормальных или патологических родов (так называемые *послеродовые инфекции*). В таких ситуациях инфекции обычно полимикробные, возбудителями являются стафилококки, стрептококки, колиподобные бактерии и *C. perfringens*.

При гонококковой инфекции воспаление проявляется через 2–7 дней после инфицирования. Сначала чаще всего поражается слизистая оболочка эндоцервикса, но возможно первичное воспаление бартолиновой железы и других периуретральных желез. Из зоны первичного воспаления микроорганизмы распространяются вверх и поражают маточные трубы и тубооварильную область. Считается, что негонококковые бактериальные инфекции после искусственного аборта, выскабливания, а также других хирургических вмешательств на женских половых органах распространяются из матки вверх по лимфатическим и венозным сосудам, а не по поверхности слизистой оболочки, поэтому меньше ее поражают, но вызывают более выраженную реакцию в глубоких слоях стенки органов малого таза.

Морфология. Независимо от локализации первичного поражения гонококковая инфекция характеризуется выраженным острым воспалением, ограниченным преимущественно поверхностными отделами слизистой оболочки. В мазках воспалительного экссудата обнаруживаются внутриклеточные грамотрицательные диплококки, однако для постановки окончательного диагноза необходимо выделить культуру возбудителя или обнаружить гонококковую РНК или ДНК. При распространенной инфекции эндометрий по непонятным причинам обычно не поражается. Когда инфекция достигает маточных труб, развивается *острый гнойный сальпингит*. Слизистая оболочка труб становится полнокровной и диффузно инфильтрированной нейтрофилами, плазматическими клетками и лимфоцитами. Липополисахариды гонококков и медиаторы воспаления, например фактор некроза опухолей (TNF), вызывают повреждение эпителия и сглаживание складок маточной трубы. Просвет трубы заполняется гнойным экссудатом, который может вытекать через фимбриальный конец. Далее инфекция может перейти на яичник и вызвать *сальпингоофорит* (рис. 22.4). В яичнике и стенке трубы могут появиться полости, заполненные гноем (*тубооварильные абсцессы*), гной может скопиться и в просвете трубы (*пиосальпинкс*). С течением времени микроорганизмы могут исчезать, а воспалительный процесс может принимать следующие формы: (1) *хронического фолликулярного сальпингита* (складки слизистой оболочки трубы, лишенные эпителиальной выстилки, плотно прилегают друг к другу и срастаются вследствие репаративного рубцевания, образуя псевдожелезистые участки и слепые карманы); (2) *гидросальпинкса* (расширенная маточная труба из-за заращения ее фимбриального конца с последующим накоплением в ее просвете жидкости). Маточная труба в первом случае становится непроходимой для яйцеклетки, во втором случае отсутствие подвижности ворсинок фимбриального конца трубы препятствует перемещению яйцеклетки после овуляции. Все это приводит к бесплодию или эктопической беременности.

Воспалительные заболевания органов малого таза после родов, вызванные стафилококками, стрептококками и другими патогенами, характеризуются менее выраженной экссудацией в просвете трубы и меньшей степенью поражения ее слизистой оболочки, но более выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях стенки органов малого таза. Эти инфекции часто распространяются через стенку органа и вовлекают в процесс серозную оболочку и широкие связки матки, структуры малого таза и брюшину. При стрептококковом или стафилококковом воспалительном заболевании органов малого таза чаще по сравнению с гонококковой инфекцией развивается бактериемия.

Острые осложнения воспалительных заболеваний органов малого таза включают перитонит и бактериемию, которые, в свою очередь, могут привести к эндокардиту, менингиту и гнойному артриту. Отдаленные последствия воспалительных заболеваний органов малого таза — нарушение проходимости маточных труб, что увеличивает риск развития эктопической беременности и бесплодия, тазовых болей, а также кишечной непроходимости вследствие формирования спаек между кишечной стенкой и органами малого таза.

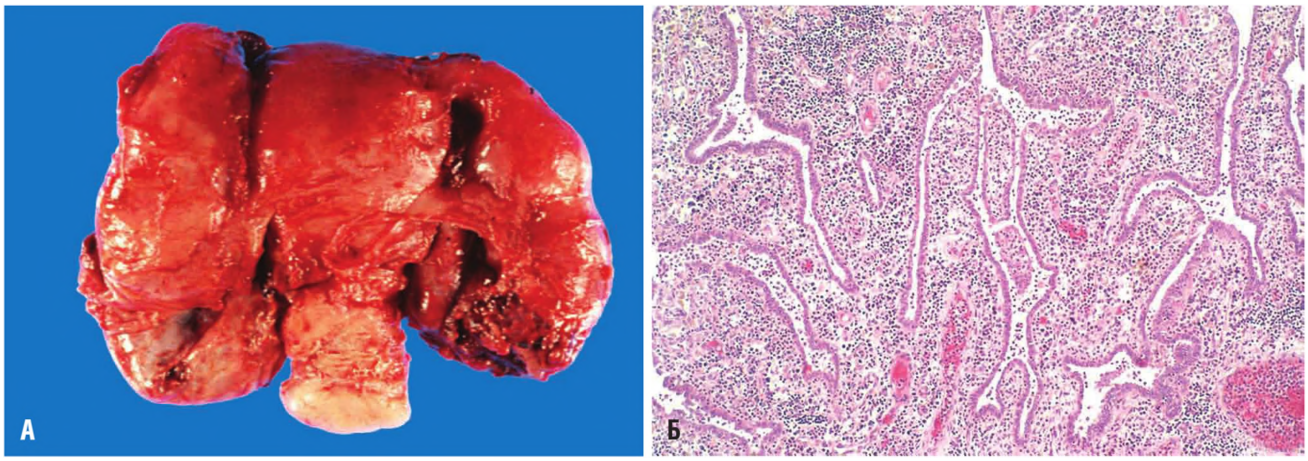


РИС. 22.4 **(А)** Острый сальпингоофорит и тубооварильный абсцесс. Маточные трубы и яичники спаяны друг с другом за счет обширного воспалительного инфильтрата, прилегающего к матке. **(Б)** Сальпингит с отечными складками маточной трубы и выраженной воспалительной инфильтрацией.

На ранних стадиях гонококковая инфекция легко поддается лечению антибиотиками, хотя в последнее время все чаще появляются резистентные к пенициллину штаммы.

При тубооварильных абсцессах достаточно сложно добиться необходимой концентрации антибиотиков в очагах инфекции, поэтому часто возникает необходимость хирургического удаления пораженного органа. Постабортное и послеродовое воспалительные заболевания органов малого таза также лечат антибиотиками, но вылечить их значительно труднее, чем гонококковую инфекцию, поскольку такие воспалительные заболевания органов малого таза являются полиэтиологичными.

ВУЛЬВА

Заболевания наружных половых органов составляют лишь небольшую часть гинекологической патологии. Многие воспалительные дерматологические заболевания, поражающие кожу на других участках тела, например псориаз, экзематозный дерматит и аллергический дерматит, также могут поражать кожу вульвы. Кожа наружных половых органов предрасположена к развитию кожных инфекций, поскольку постоянно подвергается воздействию выделений из влагалища и уретры. На фоне иммуносупрессии очень часто развивается неспецифический вульвит. В области наружных половых органов также могут наблюдаться кистозные образования (*эпидермальные инклюзионные кисты*) и опухоли кожи. Далее будут описаны заболевания, специфичные для наружных половых органов.

Киста бартолиновой железы

Проникновение инфекции в бартолинову железу приводит к ее острому воспалению (*аденит*) и формированию абсцесса. Кисты бартолиновой железы возникают в результате окклюзии протока вследствие воспаления и встречаются относительно часто в любом возрасте. Кисты выстланы многослойным плоским и/или метапластическим эпителием, могут быть достаточно крупными (3–5 см в диаметре) и вызывать боль и местный дискомфорт. Лечение кист бартолиновой железы заключается в их иссечении либо во вскрытии и формировании постоянного дренажного отверстия (*марсупиализация*).

Неопухолевая патология кожи наружных половых органов

Гетерогенная группа заболеваний наружных половых органов проявляется наличием тусклых, беловатых утолщений в виде бляшек, которые могут вызывать зуд и шелушение. Клинически такие поражения традиционно обозначают термином «лейкоплакия». Это неспецифический описательный термин, т.к. лейкоплакия может наблюдаться при различных заболеваниях (доброкачественных, предраковых и злокачественных): воспалительных дерматозах (например, псориазе или хроническом дерматите), интраэпителиальной неоплазии вульвы, болезни Педжета и инвазивной карциноме. Лейкоплакия также наблюдается при эпителиальных поражениях неизвестной этиологии. Неопухолевые поражения (известной этиологии) — *склерозирующий лихен* и *плоскоклеточная гиперплазия*. Эти заболевания могут сопутствовать друг другу, причем часто поражения множественные, что затрудняет их лечение.

СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ЛИХЕН

Склерозирующий лихен характеризуется истончением эпидермиса с исчезновением сосочков сетчатого слоя дермы, гидропической дегенерацией клеток базального слоя, поверхностным гиперкератозом и фиброзом дермы со скудной периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными воспалительными клетками (рис. 22.5). Клинически данное поражение проявляется в виде белых бляшек или папул, которые со временем могут увеличиваться и сливаться. Поверхность этих образований гладкая, иногда напоминает пергамент. При поражении всей вульвы половые губы становятся атрофичными и жесткими, а вход во влагалище сужается. Заболевание наблюдается во всех возрастных группах, но чаще у женщин в постменопаузе. Склерозирующий лихен может возникать и на других участках кожи. Патогенез заболевания неясен, но наличие активированных Т-клеток в субэпителиальном воспалительном инфильтрате и большая частота аутоиммунных заболеваний у женщин с этим заболеванием позволяют предположить наличие аутоиммунного компонента. Хотя поражение при склерозирующем лихене не является предраковым, риск развития плоскоклеточной карциномы у таких женщин несколько выше, чем в общей популяции [13].

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ

Плоскоклеточная гиперплазия, которую ранее называли *гиперпластической дистрофией* или *лихеноидным зудящим дерматитом*, является неспецифическим

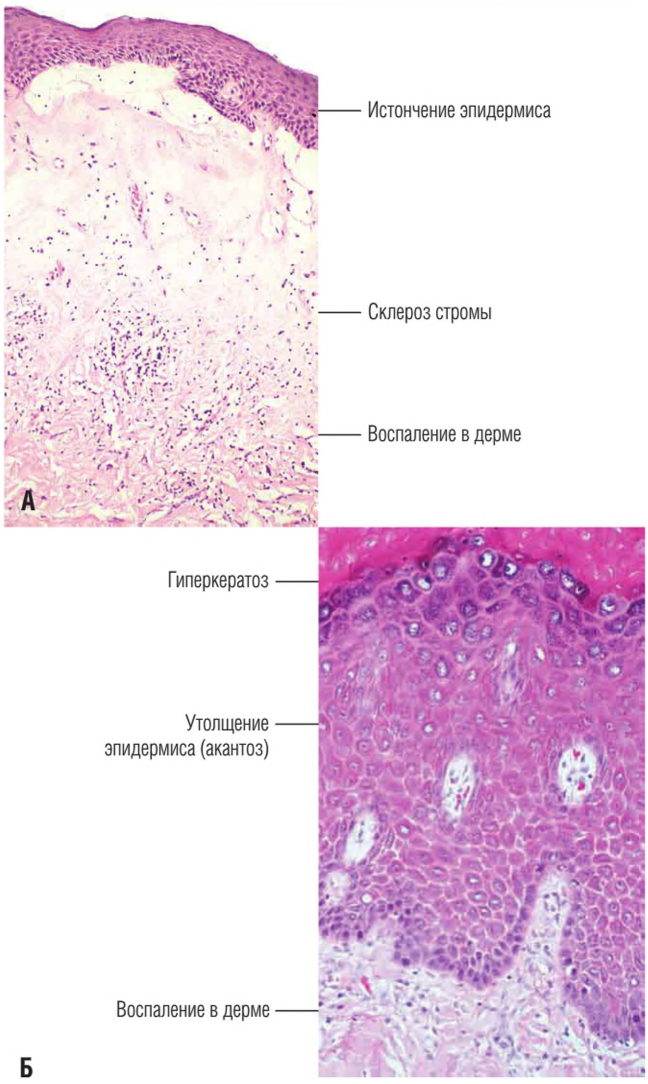


РИС. 22.5 Неопухолевые состояния эпителия наружных половых органов. **(А)** Склерозирующий лихен. **(Б)** Плоскоклеточная гиперплазия.

состоянием, возникающим в результате длительного трения или расчесывания кожи при зуде. Она характеризуется заметным утолщением эпителия, расширением зернистого слоя и выраженным поверхностным гиперкератозом, клинически проявляется лейкоплакией. В эпителии может определяться повышение митотической активности клеток как базального, так и шиповатого слоя. Иногда отмечается выраженная лейкоцитарная инфильтрация дермы. В гиперпластически измененном эпителии отсутствуют признаки атипии (*см.* рис. 22.5Б). Это состояние не трансформируется в рак, однако настораживает тот факт, что плоскоклеточная гиперплазия часто присутствует в области краев злокачественных опухолей вульвы.

Доброкачественные экзофитные поражения

Доброкачественные экзофитные (возвышающиеся), или бородавчатые, поражения вульвы могут быть вызваны инфекцией. В некоторых случаях причина их неизвестна.

Остроконечная кондилома, называемая также *венерической* (*генитальной*) *бородавкой*, представляет собой образование, вызванное вирусом папилломы. Остроконечная кондилома и сифилитическая *плоская кондилома* (*см.* главу 8) — следствие инфекций, передающихся половым путем. *Фиброэпителиальные полипы* вульвы, или *мягкие бородавки*, сходны с таковыми на других участках кожи. *Плоскоклеточные папилломы* вульвы являются доброкачественными экзофитными образованиями на слизистой оболочке вульвы, покрытыми неороговевающим многослойным плоским эпителием. Плоскоклеточные папилломы могут быть одиночными или множественными (*папилломатоз вульвы*). Причины фиброэпителиальных полипов и плоскоклеточных папиллом не установлены: развитие этих образований не ассоциируется ни с одним из известных инфекционных агентов.

ОСТРОКОНЕЧНАЯ КОНДИЛОМА

Остроконечная кондилома представляет собой доброкачественное образование, которое макроскопически напоминает обыкновенную (вульгарную) бородавку (рис. 22.6А). Остроконечная кондилома может быть одиночной, но гораздо чаще наблюдается множественный характер поражения: в области вульвы, промежности и перианальной зоны, во влагалище и, значительно реже, на шейке матки. Сходные поражения наблюдаются у мужчин на половом члене и вокруг анального отверстия (*см.* главу 21). При гистологическом исследовании остроконечная кондилома представляет собой разветвленные древовидные фиброваскулярные сосочки, покрытые многослойным плоским эпителием с типичными признаками вирусной цитопатической реакции — *койлоцитозом* или *койлоцитарной атипией* (*см.* рис. 22.6Б). Койлоцитоз характеризуется увеличением и атипией ядер, а также перинуклеарным просветлением цитоплазмы (*см.* раздел «Шейка матки»). Появление остроконечной кондиломы обусловлено инфицированием низкоонкогенными типами HPV, главным образом 6-го и 11-го типов, и представляет собой продуктивную форму вирусной инфекции, при которой происходит репликация HPV в клетках плоского эпителия. Жизненный цикл вируса заканчивается в зрелых поверхностных клетках плоского эпителия, что и проявляется койлоцитозом. Остроконечная кондилома не является предраковым поражением.

Плоскоклеточные новообразования

Карцинома вульвы — редкая злокачественная опухоль (частота в ≈ 8 раз ниже частоты рака шейки матки), составляющая ≈ 3% всех злокачественных опухолей женских половых органов. В ≈ 65% случаев рак наружных половых органов наблюдается у женщин старше 60 лет. Самым частым гистологическим типом рака вульвы является плоскоклеточная карцинома. В зависимости от этиологии, патогенеза и гистологиче-

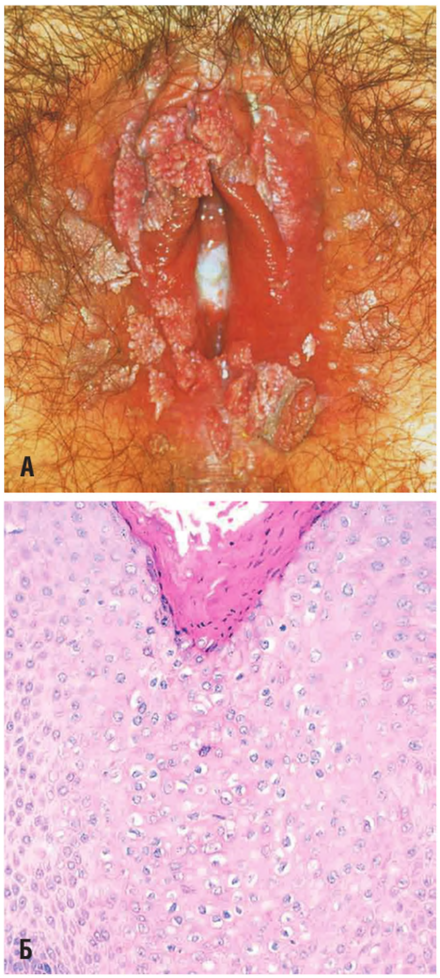


РИС. 22.6 **(А)** Многочисленные остроконечные кондиломы, окружающие вход во влагалище. **(Б)** Гистологические признаки остроконечной кондиломы с признаками акантоза, гиперкератоза и койлоцитоза с увеличенными атипичными ядрами и вакуолизацией цитоплазмы (*в центре*) [предоставлено Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, PQ, Canada — А].

ской картины плоскоклеточную карциному вульвы подразделяют на 2 большие группы: *базалоидный* и *бородавчатый типы*, связанные с инфицированием высокоонкогенными HPV (30% наблюдений), и *ороговевающий плоскоклеточный тип*, не связанный с HPV (70% наблюдений) [14].

Инвазивные базалоидные и бородавчатые карциномы развиваются из предракового поражения, называемого *классической интраэпителиальной неоплазией вульвы*. Она включает поражения, которые ранее называли карциномой *in situ* или *болезнью Боуэна*. Классическая интраэпителиальная неоплазия вульвы характеризуется атипией ядер плоских клеток, многочисленными фигурами митоза и отсутствием созревания эпителиальных клеток (рис. 22.7А). Она аналогична плоскоклеточному интраэпителиальному поражению (SIL) шейки матки (*см.* раздел «Шейка матки»). Интраэпителиальная неоплазия вульвы чаще развивается у женщин репродуктивного возраста и имеет те же факторы риска, что и SIL шейки матки (например, молодой возраст при первом половом акте, многочисленные сексуальные партнеры, мужчина-партнер с большим количеством сексуальных партнеров), поскольку и SIL шейки матки, и классическая интраэпителиальная неоплазия вульвы вызваны HPV. Интраэпителиальная неоплазия вульвы часто характеризуется мультицентрическим поражением вульвы, а 10–30% больных этим заболеванием также имеют HPV-ассоциированные поражения влагалища или шейки матки. В большинстве наблюдений классической интраэпителиальной неоплазии вульвы выявляют HPV 16-го типа. Также причиной заболевания может быть и другой высокоонкогенный тип HPV, например HPV 18-го или 31-го типа. Описана спонтанная регрессия поражений при интраэпителиальной неоплазии вульвы, обычно у молодых женщин. Риск прогрессирования в инвазивную карциному выше у женщин старше 45 лет или с иммуносупрессией.

Морфология. HPV-ассоциированная плоскоклеточная карцинома вульвы начинается как классическая интраэпителиальная неоплазия вульвы и проявляется в виде не связанных друг с другом белых (гиперкератотических), телесного цвета или пигментированных, слегка возвышающихся образований. При этом плоскоклеточная карцинома может иметь как экзофитный, так и эндофитный тип роста, часто с изъязвлениями. При гистологическом исследовании базалоидная плоскоклеточная карцинома (рис. 22.8А) представляет собой инфильтративную опухоль с гнездами и тяжами мелких, плоских, тесно расположенных злокачественных клеток без признаков созревания, напоминающих незрелые клетки базального слоя нормального многослойного плоского эпителия. В опухоли могут определяться зоны центрального некроза.

Бородавчатая карцинома характеризуется экзофитной папиллярной структурой и выраженным койлоцитозом (*см.* рис. 22.8Б).

Не ассоциированная с HPV *ороговевающая плоскоклеточная карцинома* часто развивается у женщин с длительно существующим склерозирующим лихеном или плоскоклеточной гиперплазией. Средний возраст составляет 76 лет. Предраковым поражением является *дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы*, или *простая интраэпителиальная неоплазия вульвы* (*см.* рис. 22.7Б) [14]. Дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы характеризуется выраженной атипией базального слоя многослойного плоского эпителия с практически нормальным поверхностным созреванием и дифференцировкой эпителиальных клеток. Причины дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы неизвестны, предполагается, что хроническое раздражение эпителия при склерозирующем лихене или плоскоклеточной гиперплазии может способствовать постепенной трансформации образования в злокачественное.

В настоящее время изучают предполагаемые молекулярные нарушения, приводящие к злокачественной трансформации при склерозирующем лихене, плоскоклеточной гиперплазии и дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы. Наличие специфического дисбаланса аллелей при склерозирующем лихене и плоскоклеточной гиперплазии под-

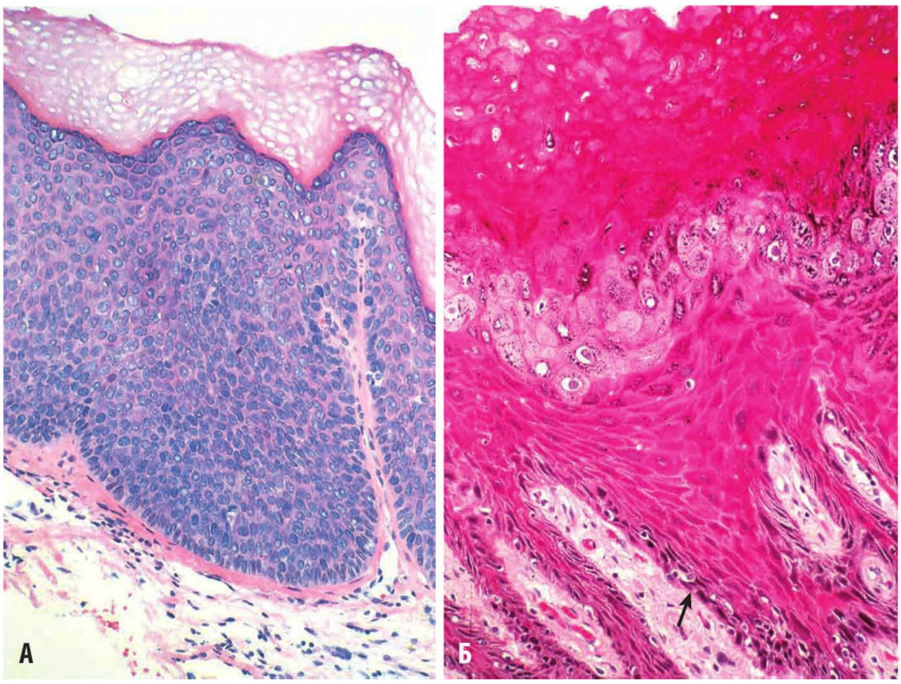


РИС. 22.7 **(А)** Гистологические признаки классической интраэпителиальной неоплазии вульвы (HPV-положительной) с диффузной клеточной атипией, отсутствием созревания эпителиальных клеток, скученностью ядер и высокой митотической активностью. **(Б)** Дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (HPV-отрицательная) с признаками созревания поверхностных слоев эпителия, гиперкератозом и атипией клеток базального слоя (*стрелка*).

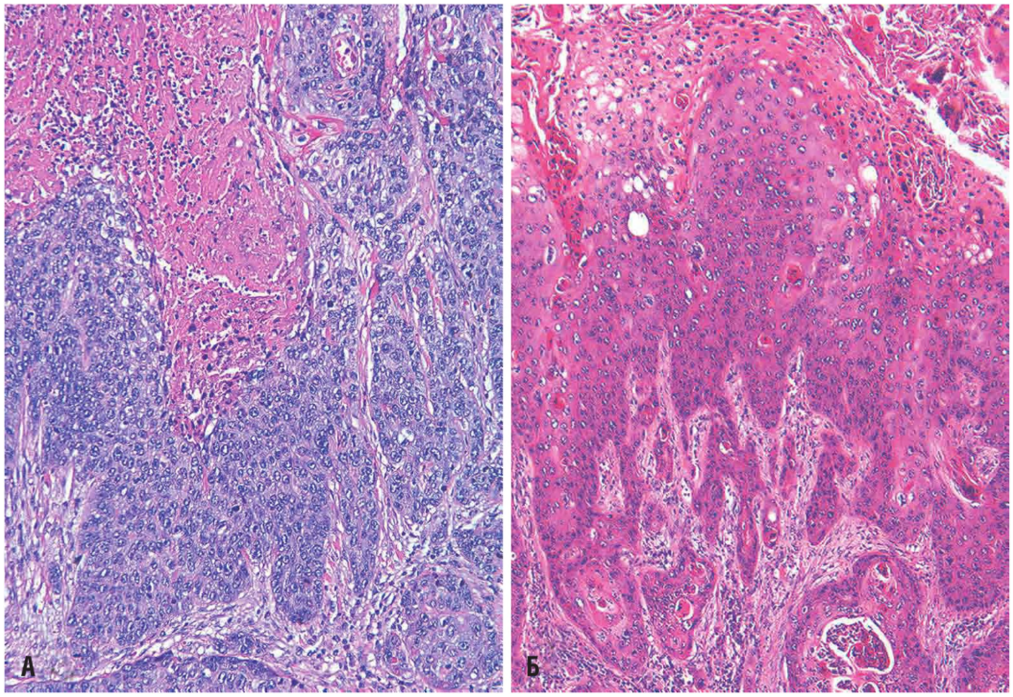


РИС. 22.8 **(А)** Базалоидная плоскоклеточная карцинома вульвы (HPV-положительная). **(Б)** Бородавчатая плоскоклеточная карцинома вульвы (HPV-положительная).

держивают гипотезу, что оба этих состояния являются фактором риска развития злокачественных опухолей, несмотря на отсутствие морфологических признаков атипии. Описаны редкие сочетания склерозирующего лихена, дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы и плоскоклеточной карциномы с одинаковыми мутациями гена *p53*. Однако в целом мутация гена *p53* является редким событием в онкогенезе вульвы [15].

Морфология. Карцинома, ассоциированная со склерозирующим лихеном, плоскоклеточной гиперплазией и дифференцированной интраэпителиальной неоплазией вульвы, может развиваться в виде узелков на фоне воспаления вульвы. Неспецифические признаки

рака могут в течение длительного времени ошибочно принимать за дерматит, экзематозный дерматит или лейкоплакию. Клинические проявления опухоли неспецифичны (локальный дискомфорт, зуд и экссудация вследствие присоединения вторичной инфекции), поэтому важно повторно обследовать женщин с воспалительными заболеваниями вульвы. При гистологическом исследовании выявляется инфильтративная опухоль, представленная гнездами и «языками» атипичного многослойного плоского эпителия с хорошо выраженными центрально расположенными включениями кератина в виде «жемчужин» (рис. 22.9А).

Риск развития рака при интраэпителиальной неоплазии вульвы зависит главным образом от возраста пациентки, распространенности поражения и состояния иммунной системы [16]. При инвазивном раке риск метастазов зависит от размера опухоли, глубины инвазии и наличия лимфососудистой инвазии. Первые метастазы появляются в паховых, тазовых, подвздошных и периаортальных лимфатических узлах. Позже возможны гематогенные метастазы в легкие, печень и другие внутренние органы. 5-летняя выживаемость в случае опухоли размером менее 2 см достигает 60–80% после оперативного лечения в объеме вульвэктомии и лимфаденэктомии, однако при крупных опухолях с метастазами в лимфатических узлах 5-летняя выживаемость составляет менее 10%.

Редкие формы плоскоклеточной карциномы — *веррукозная карцинома* (*см.* рис. 22.9Б), которая представляет собой грибовидную опухоль, напоминающую остроконечную кондилому, и *базально-клеточная карцинома*, идентичная таковой в коже. Ни одна из этих опухолей не ассоциирована с инфекцией HPV. Обе опухоли успешно удаляют хирургически, и они редко метастазируют.

Железистые новообразования

Подобно молочной железе, вульва содержит измененные апокринные потовые железы. Вульва может содержать и структуры, очень напоминающие ткань молочной железы (эктопическая молочная железа), поэтому иногда наблюдаются поражения вульвы, аналогичные поражениям молочной железы: *папиллярная гидраденома вульвы* и *болезнь Педжета вульвы*.

ПАПИЛЛЯРНАЯ ГИДРАДЕНОМА ВУЛЬВЫ

Папиллярная гидраденома проявляется в виде четко очерченного узла, чаще всего расположенного на большой половой губе или в межгубной складке, и клинически может быть ошибочно принята за карциному, поскольку имеет тенденцию к изъязвлению.

Морфология. При гистологическом исследовании папиллярная гидраденома вульвы имеет сходное строение с внутрипротоковыми папилломами молочной железы и представлена сосочковыми структурами, покрытыми двумя слоями клеток: верхний слой — цилиндрические секреторные клетки, подлежащий слой — уплощенные миоэпителиальные клетки. Такие миоэпителиальные клетки являются характерным признаком потовых желез и опухолей из их клеток (рис. 22.10).

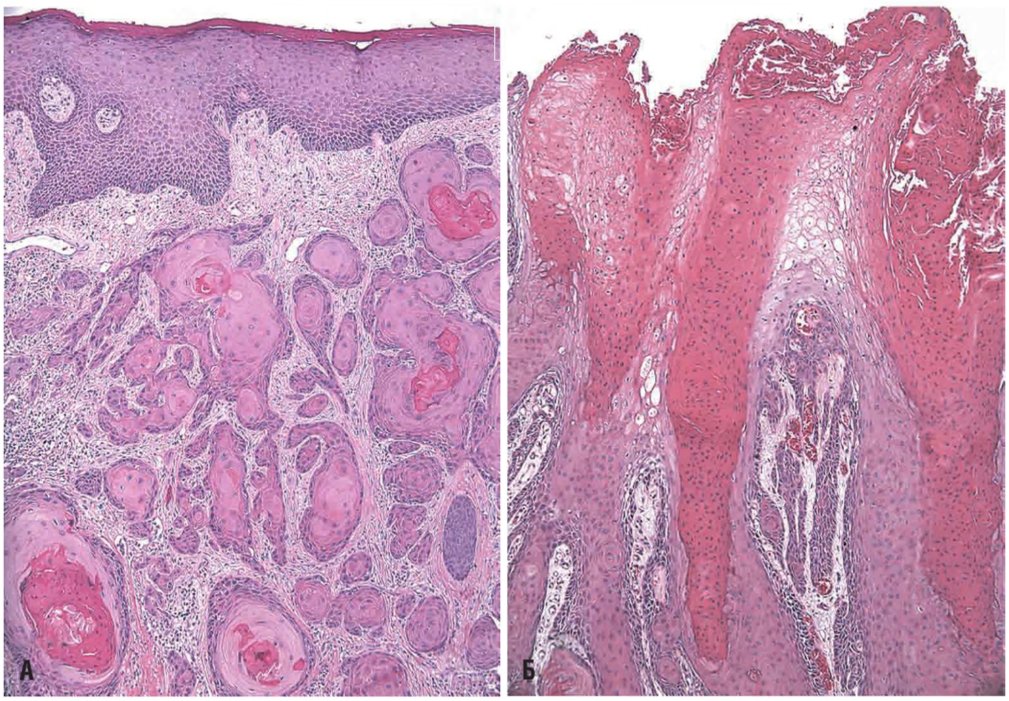


РИС. 22.9 **(А)** Высокодифференцированная ороговевающая плоскоклеточная карцинома вульвы (HPV-отрицательная). **(Б)** Веррукозная карцинома вульвы (HPV-отрицательная).

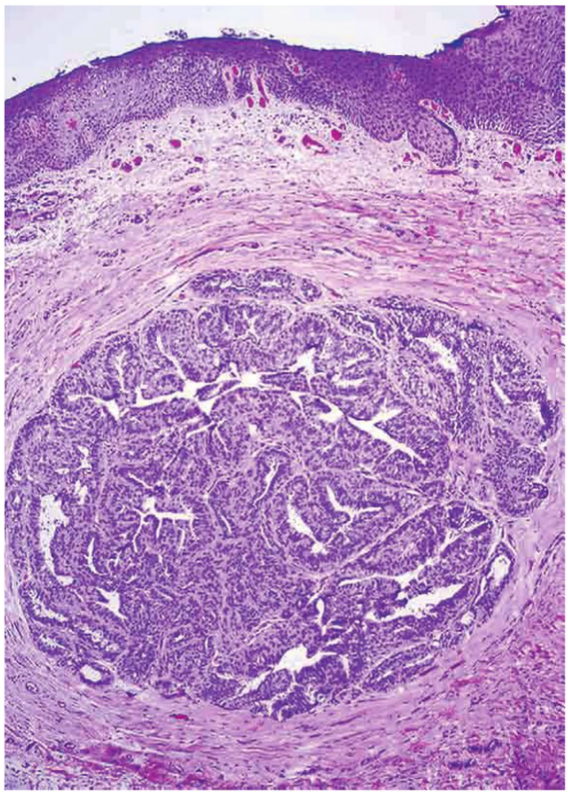


РИС. 22.10 Папиллярная гидраденома вульвы. Четко отграниченный опухолевый узел представлен доброкачественными сосочковыми структурами, покрытыми секреторным цилиндрическим эпителием с подлежащими миоэпителиальными клетками.

БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА ВУЛЬВЫ

Это редкое и необычное поражение вульвы, а иногда и перианальной области, сходно по своим проявлениям с болезнью Педжета соска (*см.* главу 23). Поражение представляет собой зудящий красноватый, покрытый корочкой и четко очерченный участок с «географическими» границами, расположенный обычно в области большой половой губы. Поражению может сопутствовать пальпируемое подслизистое утолщение или узелок.

Морфология. Болезнь Педжета вульвы является особым интраэпителиальным образованием из пролиферирующих злокачественных клеток. Диагностический признак — наличие крупных опухолевых клеток, лежащих отдельно или небольшими скоплениями в эпидермисе и его придатках. Эти клетки характеризуются зоной просветления (гало) (рис. 22.11) и тонкозернистой цитоплазмой, содержащей мукополисахариды, которые выявляются при PAS-реакции и окрашивании альциановым синим или муцикармином. При ультраструктурном исследовании в клетках Педжета определяются признаки апокринной, эккринной и плоскоклеточной дифференцировки. На основании этого было высказано предположение, что клетки Педжета развиваются из примитивных зародышевых клеток протоков желез вульвы, которые структурно сходны с протоками молочной железы [17, 18].

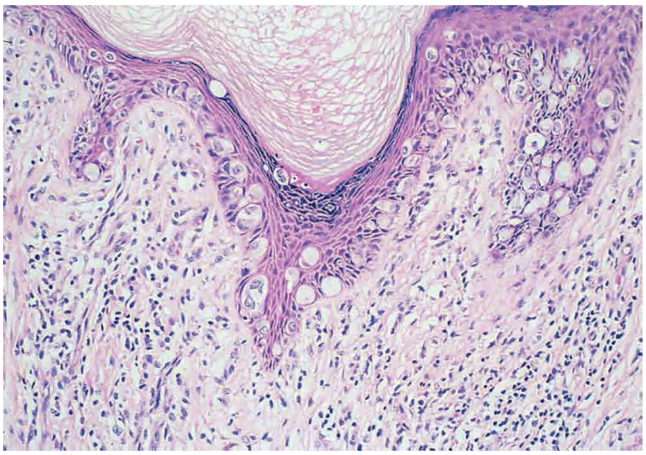


РИС. 22.11 Болезнь Педжета вульвы. Видны скопления и отдельно лежащие бледные опухолевые клетки вдоль базальной части многослойного плоского эпителия. В подлежащей дерме определяется воспалительная инфильтрация.

В отличие от болезни Педжета соска, которой в 100% случаев сопутствует протоковая карцинома молочной железы, опухоли вульвы обычно ограничены эпидермисом и прилегающими волосяными фолликулами и потовыми железами. Болезнь Педжета вульвы лечат путем широкого локального иссечения, но она достаточно часто рецидивирует. Обычно клетки Педжета распространяются далеко за пределы образования, поэтому часто присутствуют за краями раны после резекции. Болезнь Педжета вульвы с интраэпителиальным поражением может персистировать в течение многих лет без инвазии и метастазов. Инвазия наблюдается редко, прогноз заболевания неблагоприятный.

Злокачественная меланома

Злокачественная меланома вульвы встречается редко: менее 5% всех злокачественных опухолей вульвы и 2% всех меланом у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет. Обычно опухоль имеет те же биологические и гистологические характеристики, что и меланомы кожи других локализаций, и склонна к широкому метастазированию. 5-летняя выживаемость составляет менее 32%, вероятно из-за поздней диагностики, а также потому, что большинство этих опухолей быстро переходит в фазу вертикального роста (*см.* главу 25). Прогноз зависит главным образом от глубины инвазии: при инвазии более 1 мм смертность составляет более 60%.

Поскольку злокачественная меланома сначала ограничивается эпителием, она может быть похожа на болезнь Педжета вульвы как макроскопически, так и гистологически. Характерные признаки злокачественной меланомы — положительная иммунная реакция с антителами к белку S-100, отрицательная иммунная реакция с антителами к цитокератинам, а также отсутствие в опухолевых клетках мукополисахаридов, присутствующих при болезни Педжета вульвы.

ВЛАГАЛИЩЕ

У взрослых воспалительные процессы, поражающие вульву и окружающие ее структуры, распространяются на шейку матки практически без вовлечения влагалища, т.е. во влагалище редко наблюдаются первичные заболевания, в т.ч. первичные опухоли влагалища (самая серьезная из них — карцинома влагалища). В связи с этим заболевания влагалища описаны в данном учебнике очень кратко.

Аномалии развития

Разделение перегородкой, или *удвоение влагалища*, является редкой аномалией развития, возникающей при нарушении полного слияния мюллеровых протоков, и сопровождается удвоением матки (*двурогая матка*). Аномалии наружных половых органов могут быть проявлением генетических синдромов, результатом внутриутробного воздействия диэтилстильбэстрола, который использовали для профилактики угрожающих самопроизвольных абортов в 1940–1960-х гг., или следствием нарушений реципрокных эпителиально-стромальных сигналов во время развития плода [19].

Аденоз влагалища характеризуется наличием остаточного цилиндрического эпителия эндоцервикального типа, который в эмбриогенезе распространяется из эндоцервикса и покрывает эктоцервикс, а также слизистую оболочку верхней трети влагалища и впоследствии замещается многослойным плоским эпителием из урогенитального синуса. Небольшие очаги остаточного железистого эпителия могут быть и у взрослых. Клинически аденоз проявляется красноватыми участками с зернистой поверхностью, резко выделяющимися на фоне нормальной бледно-розовой слизистой оболочки влагалища.

При микроскопическом исследовании участки аденоза представлены железистым цилиндрическим эпителием, неотличимым от эндоцервикального эпителия. Аденоз, в норме присутствующий в популяции лишь у небольшого количества взрослых женщин, наблюдается у 35–90% женщин, подвергшихся внутриутробному воздействию диэтилстильбэстрола. В 1970–1980-х гг. были описаны редкие наблюдения светлоклеточной карциномы (рис. 22.12) в участках аденоза, вызванного воздействием диэтилстильбэстрола, у подростков и молодых женщин после прекращения лечения диэтилстильбэстролом.

Кисты протока Гартнера — это относительно распространенная патология, развивающаяся в области боковых стенок влагалища. Такие кисты формируются из остатков вольфова (мезонефрального) протока и представляют собой заполненные жидкостью полости диаметром 1–2 см, расположенные под слизистой оболочкой влагалища. Другие кисты, включая муцинозные, которые локализуются в проксимальных отделах влагалища, формируются из клеток эпителия мюллерова протока.

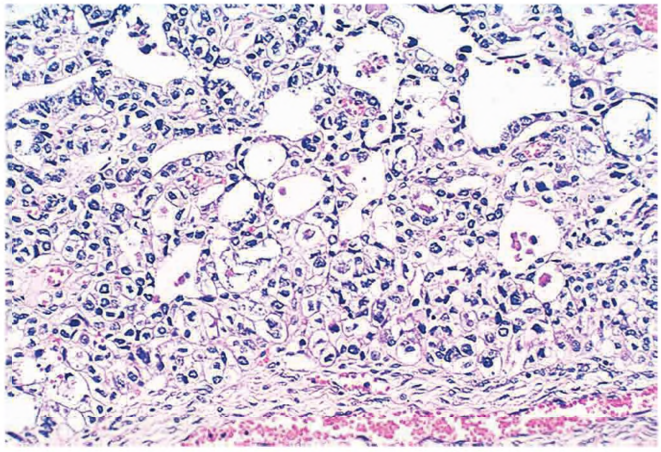


РИС. 22.12 Светлоклеточная аденокарцинома влагалища с вакуолизированными опухолевыми клетками, формирующими скопления и железистоподобные структуры.

Эндометриоз влагалища — патологический процесс, при котором ткань нормального поверхностного (мюллерова) эпителия разрастается во влагалище и может имитировать опухоль (*см.* далее).

Предраковые поражения и злокачественные опухоли

Большинство доброкачественных опухолей влагалища являются стромальными опухолями, лейомиомами и гемангиомами и развиваются у женщин репродуктивного возраста. Самой частой злокачественной опухолью влагалища является карцинома, метастазирующая из шейки матки, реже наблюдается плоскоклеточная карцинома влагалища. У детей раннего возраста редко развивается уникальная злокачественная опухоль — эмбриональная рабдомиосаркома (или ее разновидность — ботриоидная саркома).

ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Первичная карцинома влагалища встречается крайне редко (≈ 0,6 наблюдения на 100 тыс. женщин ежегодно), составляя ≈ 1% всех злокачественных опухолей женских половых органов. Почти во всех наблюдениях злокачественные опухоли являются плоскоклеточными карциномами, ассоциированными с инфицированием высокоонкогенными HPV. Основной фактор риска — карцинома шейки матки или вульвы: у 1–2% женщин с инвазивной карциномой шейки матки в

дальнейшем развивается плоскоклеточная карцинома влагалища. В ткани интраэпителиальной неоплазии влагалища плоскоклеточная карцинома влагалища возникает на фоне предракового поражения, аналогичного SIL шейки матки (*см.* раздел «Шейка матки»). Чаще всего инвазивная опухоль поражает заднюю стенку верхней трети влагалища, особенно в зоне соединения с влагалищной частью шейки матки. Опухоли нижних двух третей влагалища метастазируют в паховые лимфатические узлы, а опухоли верхних отделов поражают регионарные подвздошные лимфатические узлы.

ЭМБРИОНАЛЬНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА

Эмбриональная рабдомиосаркома влагалища (*ботриоидная саркома*) — редкая опухоль, которая чаще развивается в детском возрасте и состоит преимущественно из злокачественных эмбриональных рабдомибластов [20]. Такие опухоли обычно представляют собой полиповидные округлые объемные образования, которые иногда полностью заполняют влагалище и даже выступают за его пределы. По внешнему виду и консистенции они напоминают гроздья винограда, отсюда и второе название — ботриоидная саркома (от греч. botryoeides — гроздевидный) (рис. 22.13).

При гистологическом исследовании видны мелкие опухолевые клетки с овальными ядрами и небольшим выпячиванием цитоплазмы на одном из концов, что делает клетки похожими на теннисные ракетки. Редко в цитоплазме может определяться поперечная исчерченность. Непосредственно под эпителием влагалища опухолевые клетки формируют так называемый камбиальный слой, но глубже они располагаются в рыхлой отечной фибромиксоидной строме, в которой

РИС. 22.13 Эмбриональная рабдомиосаркома влагалища. Полиповидные объемные образования выступают за пределы влагалища [предоставлено Dr. Michael Donovan, Children's Hospital, Boston, MA].

могут определяться клетки воспаления. В связи с этим образования могут быть ошибочно приняты за доброкачественные воспалительные полипы, что приводит к задержке начала лечения. Эмбриональные рабдомиосаркомы влагалища склонны к местному инвазивному росту. Летальный исход наступает вследствие прорастания опухоли в брюшную полость или нарушения проходимости мочевыводящих путей. Лучшие результаты дает консервативное хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией при условии ранней диагностики.

ШЕЙКА МАТКИ

Шейка матки является своеобразным барьером, защищающим верхние отделы женских половых путей от потенциально опасных инфекций. В то же время сама шейка матки является мишенью для различных канцерогенных воздействий, которые могут привести к развитию инвазивной карциномы. Во всем мире карцинома шейки матки является второй по частоте злокачественной опухолью у женщин (≈ 493 тыс. новых случаев ежегодно). В 50% случаев карцинома шейки матки приводит к летальному исходу. В 2007 г. в США рак шейки матки был диагностирован у 11 150 женщин, из них 3670 умерли от этого заболевания. Потенциальная угроза рака стала основной причиной внедрения программы скрининга (микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау и гистологическое исследование биоптатов шейки матки).

Острый и хронический цервицит

К началу менархе выделяемые яичниками эстрогены стимулируют созревание многослойного плоского эпителия слизистой оболочки шейки матки и влагалища и образование внутриклеточных вакуолей, содержащих гликоген в клетках плоского эпителия. Поскольку эти клетки постоянно слущиваются, гликоген является субстратом для эндогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов влагалища, включая стрептококки, энтерококки, *E. coli* и стафилококки. Однако в нормальной микрофлоре влагалища и шейки матки преобладают лактобактерии, которые выделяют молочную кислоту, поддерживающую pH влагалища ниже 4,5, тем самым подавляя рост других сапрофитных, а также патогенных микроорганизмов.

Кроме того, при низком pH лактобактерии выделяют бактериотоксичный пероксид водорода (H_2O_2) [21]. При повышении pH (при кровотечении, после полового акта и спринцевания, а также лечения антибиотиками) лактобактерии снижают выработку H_2O_2, что способствует усиленному росту других микроорганизмов. Клинически это проявляется цервицитом или вагинитом. Практически у всех женщин может быть выявлена та или иная степень воспалительной инфильтрации шейки матки, которая, однако, не имеет клинических последствий. Выраженный острый или хронический цервицит может вызвать инфицирование гонококками, хламидиями, микоплазмами и HSV. В таких случаях очень важно определить причину воспаления, поскольку перечисленные возбудители поражают верхние отделы половых путей, вызывают осложнения беременности, а также передаются половым путем. Выраженное воспаление шейки матки сопровождается репаративными и реактивными изменениями эпителия и слущиванием атипичных клеток многослойного плоского эпителия, что приводит к неспецифическим аномальным результатам исследования мазков, окрашенных по Папаниколау.

Эндоцервикальные полипы

Эндоцервикальные полипы представляют собой доброкачественные экзофитные разрастания, которые наблюдаются у 2–5% взрослых женщин. Основное клиническое значение таких полипов заключается в том, что они могут кровоточить в период между менструациями или вызывать влагалищное кровотечение, что заставляет подозревать более серьезный патологический процесс. Большинство полипов локализуются в канале шейки матки, размер полипов варьирует от очень мелких и плоских до крупных образований, которые достигают 5 см в диаметре и могут выпячиваться через наружный зев. Все эндоцервикальные полипы являются образованиями мягкой консистенции, состоящими из обильной плотной фибромиксоматозной стромы с дилатированными, продуцирующими слизь эндоцервикальными железами, часто с признаками воспаления (рис. 22.14). Эффективным методом лечения является выскабливание канала шейки матки или хирургическое удаление полипа.

Предраковые поражения и злокачественные опухоли

Нет другой злокачественной опухоли, кроме рака шейки матки, которая лучше бы подтверждала огромное положительное влияние скрининга, ранней диагностики и лечения опухоли на уровень смертности. 50 лет назад карцинома шейки матки была основной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний в США. Но в настоящее время показатель смертности снизился на ≈ 70%, и теперь карцинома шейки матки занимает 8-е место в структуре причин смерти

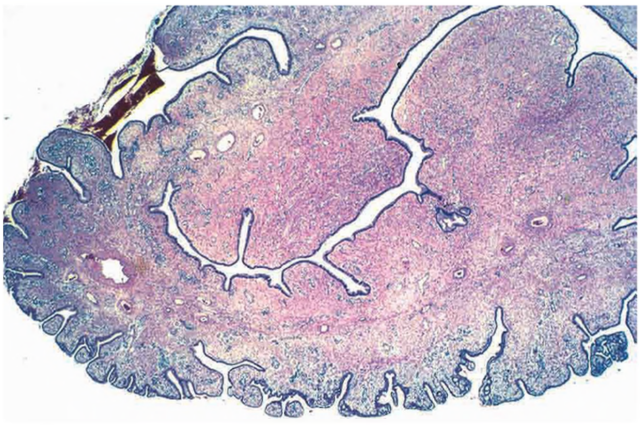


РИС. 22.14 Эндоцервикальный полип из плотной фибромиксоматозной стромы, покрытой эндоцервикальным цилиндрическим эпителием.

от онкологических заболеваний. Однако в результате скрининга значительно увеличилось выявление предраковых поражений и раннего рака шейки матки. Такой рост обусловлен эффективностью скринингового исследования мазков, окрашенных по Папаниколау, в определении предраковых поражений шейки матки, а также широкой доступностью кольпоскопии (визуального исследования шейки матки с помощью специального увеличительного прибора) и биопсии шейки матки. Однако несмотря на то, что в США ежегодно диагностируют ≈ 11 тыс. новых случаев инвазивного рака шейки матки, при цитологическом исследовании ежегодно обнаруживают еще ≈ 1 млн случаев предраковых поражений различной степени. Очевидно, что скрининговое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, не только увеличивает диагностику опухолей, потенциально излечимых на ранних стадиях, но также позволяет выявлять и устранять предраковые поражения, часть из которых при отсутствии диагностики и лечения трансформируются в рак.

Патогенез. Патогенез карциномы шейки матки был установлен в серии эпидемиологических, клинико-патологических и молекулярно-генетических исследований. Эпидемиологические данные указывали на наличие некоего этиологического агента, передающегося половым путем (в настоящее время установлено, что это HPV). За открытие HPV как причины рака шейки матки Гарольд цур Хаузен в 2008 г. был удостоен Нобелевской премии. HPV являются ДНК-содержащими вирусами, которые классифицируют по структуре ДНК и делят на группы высокого и низкого онкогенного риска. Низкоонкогенные HPV являются причиной передающейся половым путем остроконечной кондиломы вульвы, полового члена и перианальной области, а высокоонкогенные HPV — единственный значимый фактор канцерогенеза шейки матки.

Высокоонкогенные HPV также были выявлены в клетках плоскоклеточной карциномы влагалища и некоторых карцином вульвы, полового члена, анального канала, миндалин и других карцином ротоглотки (*см.* главу 7). В настоящее время идентифицировано 15 высокоонкогенных HPV. В отношении поражения шейки

матки самую важную роль играют HPV 16-го типа (≈ 60%) и HPV 18-го типа (≈ 10%). Другие типы HPV (каждый по отдельности) ответственны за развитие менее 5% наблюдений рака шейки матки [22].

Влияние факторов риска рака шейки матки зависит как от особенностей организма человека, так и от свойств вируса, в частности особенностей контакта HPV с клеткой, вирусной онкогенности, неэффективности иммунного ответа и наличия сопутствующих канцерогенов [23]. Факторами риска являются:

- множество половых партнеров;
- половой партнер с множеством предшествующих или настоящих половых партнеров;
- молодой возраст во время первого полового акта;
- большое количество родов;
- персистирующая инфекция, вызванная высокоонкогенными HPV, например HPV 16-го или 18-го типа;
- иммунодефицит;
- некоторые подтипы лейкоцитарного антигена человека (HLA);
- прием оральных контрацептивов;
- курение.

Вызванные HPV инфекции половых органов очень распространены. Большинство из них протекают бессимптомно, не вызывая никаких изменений в тканях, поэтому не могут быть определены с помощью исследования мазков, окрашенных по Папаниколау. На рис. 22.15 показана связь между распространенностью HPV в мазках шейки матки и возрастом у женщин с нормальными результатами исследования мазков, окрашенных по Папаниколау. Пик распространенности HPV в 20-летнем возрасте обусловлен началом половой жизни, тогда как последующее снижение отражает появление приобретенного иммунитета и стабильных моногамных отношений. Большинство инфекций, вызванных HPV, временные, а возбудитель элиминируется в течение нескольких месяцев благодаря иммунному ответу. Около 50% инфекций, вызванных HPV, разрешаются через 8 мес, а через 2 года разрешаются ≈ 90% инфекций. Продолжительность инфекции зависит от типа HPV: инфекции, вызванные высокоонкогенными HPV, длятся дольше, чем вызванные низкоонкогенными HPV (13 и 8 мес соответственно) [24]. Персистирующая инфекция увеличивает риск предраковых поражений и карциномы шейки матки.

HPV поражают клетки базального слоя многослойного плоского эпителия в участках повреждения эпителиальной выстилки или незрелые метапластические плоские клетки, присутствующие в области железисто-плоскоклеточного перехода (рис. 22.16). HPV не могут инфицировать зрелые клетки поверхностного слоя плоского эпителия, которые покрывают эктоцервикс, влагалище или вульву. Для развития HPV-инфекции в этих зонах необходимо наличие повреждения поверхностного слоя плоского эпителия, что дает возможность вирусу проникнуть в незрелые клетки базального слоя. Шейка матки с ее относительно большими зонами незрелого метапластического многослойного плоского эпителия особо восприимчива к инфицированию HPV по сравнению, например, с кожей и слизистой оболочкой вульвы, которые покрыты зрелым многослойным плоским эпителием. Эти различия в восприимчивости эпителия к инфицированию HPV объясняют значительную разницу в заболеваемости HPV-ассоциированными злокачественными опухолями различной локализации, а также объясняют высокую частоту рака шейки матки у женщин и рака анального канала у мужчин-гомосексуалистов и относительно низкую частоту рака вульвы и полового члена соответственно.

Несмотря на то что вирус инфицирует только незрелые клетки многослойного плоского эпителия, репликация HPV происходит в зрелых клетках, что оказыва-

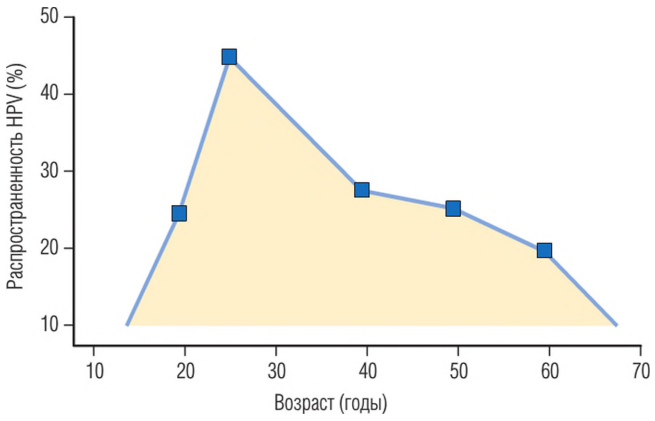


РИС. 22.15 Распространенность вируса папилломы человека (HPV) в мазках шейки матки в зависимости от возраста среди женщин с нормальными результатами исследования мазков, окрашенных по Папаниколау [Dunne EF et al.: Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 297:813, 2007].

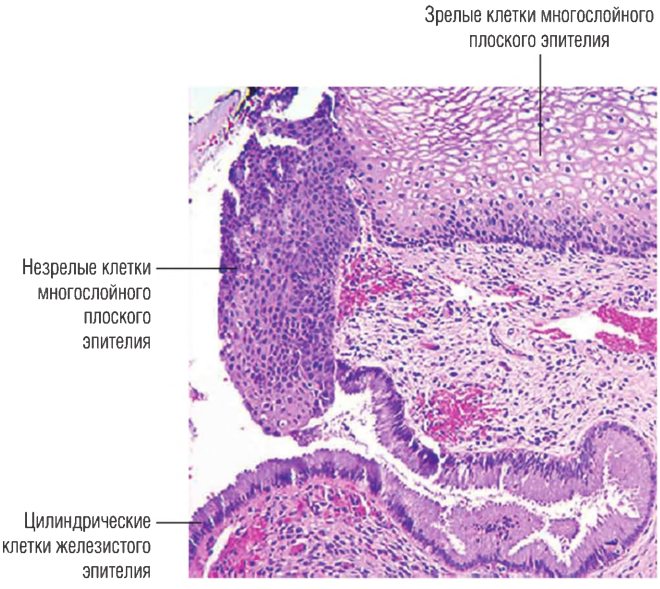


РИС. 22.16 Железисто-плоскоклеточный переход на шейке матки со зрелым, гликогенсодержащим (светло-розовый цвет) многослойным плоским эпителием, незрелыми (темно-розовый цвет) метапластическими клетками многослойного плоского эпителия и железистым эндоцервикальным цилиндрическим эпителием.

ет на них цитопатический эффект в виде койлоцитоза, который проявляется атипией ядер и перинуклеарным просветлением цитоплазмы. Для своей репликации HPV индуцирует в клетках организма-хозяина синтез ДНК. Поскольку HPV реплицируется в зрелых, непролиферирующих клетках, вирус должен реактивировать в них митотический цикл. Экспериментальные исследования показали, что HPV активирует митотический цикл путем нарушения функции двух важных генов-супрессоров опухолей — *Rb* и *p53* (*см.* главу 7).

Критическая роль в обеспечении онкогенных эффектов HPV принадлежит вирусным белкам E6 и E7, которые могут активировать клеточный цикл путем связывания с белком RB и стимулировать циклин E (E7); нарушать апоптоз клеток путем связывания с p53 (E6); индуцировать удвоение центросомы и нестабильность генома (E6, E7); предотвращать репликационное старение путем стимуляции теломеразы (E6) (*см.* главу 7). Вирусный белок E6 индуцирует быстрое разрушение p53 посредством убиквитин-зависимого протеолиза, снижая таким образом концентрацию p53 в 2–3 раза. Вирусный белок E7, соединяясь с гипофосфорилированным RB (активная форма), вызывает его протеолиз через протеосомный путь. Поскольку гипофосфорилированный RB в норме подавляет S-фазу путем связывания фактора транскрипции E2F, два вирусных онкогена (E6 и E7) совместно стимулируют синтез ДНК. Кроме того, в клетках с поврежденным геномом также нарушается процесс p53-опосредованного созревания клеток и апоптоза. Таким образом, вирусные онкогены играют ключевую роль в увеличении продолжительности жизни эпителиальных клеток — необходимого компонента развития опухоли.

Форма существования вируса зависит от вида образования. Так, при раке вирус интегрирован в ДНК организма-хозяина, а в кондиломах и предраковых поражений присутствует свободная (эписомальная) вирусная ДНК. При злокачественной опухоли, в клетках которой определяются специфические папилломавирусы, например HPV 16-го типа, наблюдаются некоторые хромосомные нарушения, включая делеции 3p и амплификации 3q.

Роль HPV как этиологического фактора рака шейки матки четко установлена, но есть данные, что HPV не единственный фактор. Многие молодые женщины инфицируются одним или несколькими типами HPV, однако только у некоторых из них развивается рак шейки матки. Регрессирует ли HPV-инфекция или будет персистировать и в итоге приведет к развитию рака, зависит от наличия других канцерогенов, состояния иммунной системы организма-хозяина, а также влияния гормональных и других факторов [23].

HPV также могут инфицировать железистые и нейроэндокринные клетки, присутствующие в слизистой оболочке шейки матки, и вызывать их злокачественную трансформацию, что ведет к развитию аденокарцином, железисто-плоскоклеточных и нейроэндокринных карцином. Однако эти опухоли встречаются гораздо реже, поскольку железистые и нейроэндокринные клетки не обеспечивают эффективную репликацию HPV.

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Классификация предраковых поражений шейки матки постоянно меняется. В настоящее время в ней используют взаимозаменяемые термины из различных систем классификаций. Проведем краткий обзор используемой терминологии. Согласно самой старой системе классификации интраэпителиальных неоплазий, все поражения плоского эпителия подразделяли на имеющие слабую дисплазию, умеренную дисплазию и тяжелую дисплазию, а также карциному *in situ*. Позднее была предложена классификация *цервикальной интраэпителиальной неоплазии* (CIN), согласно которой легкую дисплазию обозначают CIN I, умеренную дисплазию — CIN II, тяжелую дисплазию и карциному *in situ* — CIN III. Поскольку тактика терапии в этих случаях подразделяется на две категории (наблюдение или хирургическое лечение), трехуровневая классификация недавно была упрощена до двухуровневой, в которой CIN I соответствует SIL низкой степени (LSIL), а CIN II и CIN III объединены в одну категорию, обозначаемую как SIL высокой степени (HSIL) (табл. 22.1).

LSIL связано с продуктивным типом HPV-инфекции, однако отсутствуют значимые нарушения клеточного цикла пораженных клеток. В большинстве наблюдений LSIL спонтанно регрессируют, лишь небольшое количество этих поражений прогрессирует в HSIL. Поскольку LSIL напрямую не трансформируется в инвазивную карциному, LSIL не лечат как предраковое поражение. При HSIL нарушения клеточного цикла, вызванные HPV, прогрессируют и приводят к ускорению клеточной пролиферации, снижению или прекращению созревания эпителия, что приводит к меньшей частоте репликации вируса, чем при LSIL. HSIL наблюдается в 10 раз реже LSIL.

Морфология. На рис. 22.17 показаны морфологические изменения от нормального эпителия до дисплазии высокой степени. Диагноз «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» основывают на обнаружении ядерной атипии, характеризующейся увеличением и гиперхромией ядер, наличием в них грубых гранул хроматина, а также вариабельностью размера и фор-

ТАБЛИЦА 22.1 Сравнение классификаций предраковых поражений шейки матки

Старая классификация	CIN	SIL
Слабая дисплазия	I	LSIL
Умеренная дисплазия	II	
Тяжелая дисплазия	III	HSIL
Карцинома *in situ*		

CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия; HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени; LSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; SIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

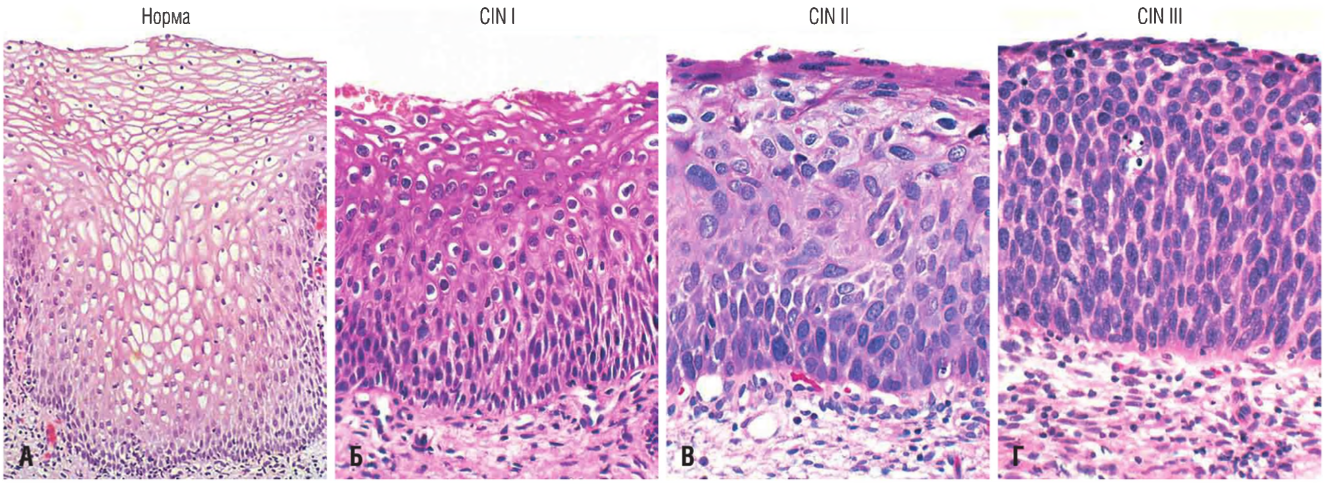


РИС. 22.17 Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Нормальный многослойный плоский эпителий **(А)** приведен для сравнения. **(Б)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (CIN I) с койлоцитозом. **(В)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (CIN II) с прогрессирующей атипией и распространением незрелых клеток базального слоя выше нижней трети эпителия. **(Г)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (CIN III) с диффузной атипией, отсутствием созревания клеток базального слоя и распространением незрелых клеток базального слоя до поверхности эпителия.

мы. Изменения ядер могут сопровождаться перинуклеарным просветлением цитоплазмы, указывающим на разрушение цитоскелета перед выходом вируса из клетки. Эти процессы обозначают термином «койлоцитоз». Разделение SIL на поражения низкой и высокой степени основано на том, какую часть эпителия занимают незрелые эпителиальные клетки, в норме расположенные в его базальных отделах. Если атипичные незрелые клетки многослойного плоского эпителия локализуются в нижней трети эпителия, поражение расценивают как LSIL, если незрелые клетки занимают до двух третей эпителия и больше, такое поражение относят к HSIL.

На рис. 22.18А показаны гистологические признаки LSIL, на рис. 22.18Б — определение ДНК HPV методом гибридизации *in situ*. Окрашивание наиболее интенсивно в поверхностных слоях эпителия, которые содержат наибольшее количество вирусных частиц. На рис. 22.18В, Г — иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67 и p16. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации. В нормальной слизистой оболочке шейки матки, покрытой многослойным плоским эпителием, Ki-67 определяется только в клетках базального слоя. Напротив, при SIL положительная иммунная реакция с антителами к Ki-67 отмечается во всей толще эпителия, указывая на аномальное увеличение

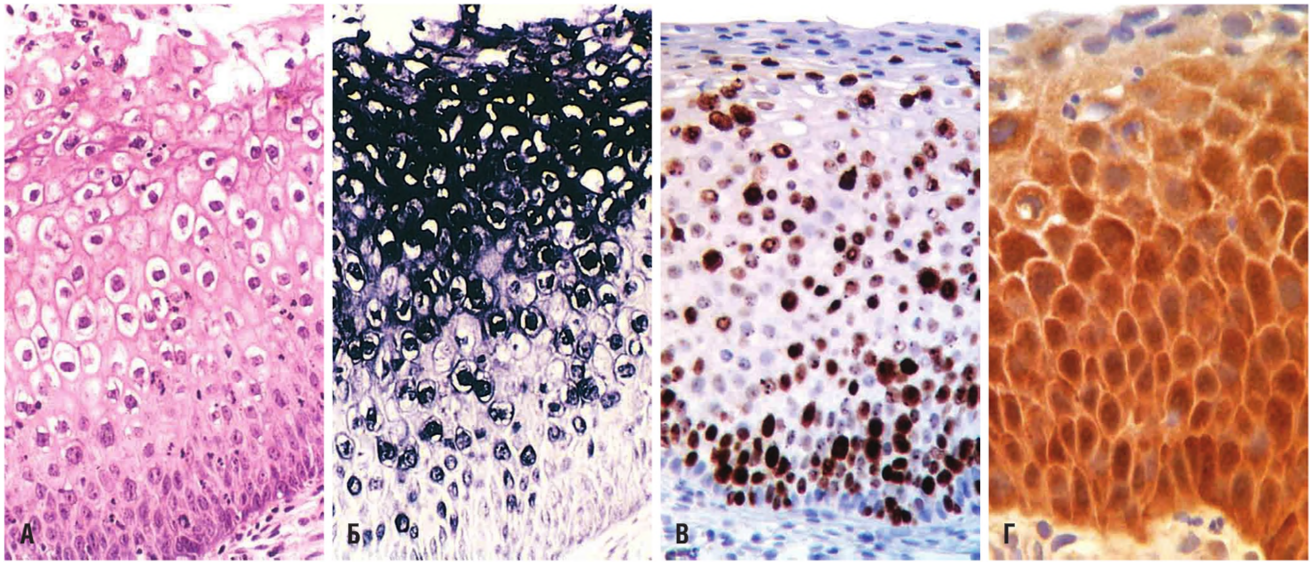


РИС. 22.18 **(А)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (окрашивание гематоксилином и эозином). **(Б)** Гибридизация *in situ* для выявления ДНК HPV. Темный цвет указывает на наличие ДНК HPV, которая накапливается преимущественно в койлоцитах. **(В)** Диффузное окрашивание при иммуногистохимическом исследовании с антителами к маркеру пролиферации Ki-67. Показано аномальное распространение пролиферирующих клеток от базального слоя до поверхностных отделов эпителия. **(Г)** Гиперэкспрессия p16 (заметна по интенсивному коричневому окрашиванию при иммуногистохимическом исследовании) указывает на высокий онкогенный риск HPV-инфекции.

зоны пролиферации эпителиальных клеток (*см.* рис. 22.18В). Ингибитор циклокиназы p16 является белком, подавляющим клеточный цикл путем прекращения фосфорилирования RB. В клетках, инфицированных онкогенными HPV, определяется гиперэкспрессия p16 (*см.* рис. 22.18Г). Однако, несмотря на это, клетки, инфицированные HPV, продолжают пролиферировать, т.к. RB (объект ингибирующего воздействия p16) инактивируется онкобелком E7 HPV. Поскольку иммуногистохимическая реакция на Ki-67 и p16 высоко коррелирует с HPV-инфекцией, выявление этих маркеров используют для подтверждения диагноза в случаях подозрения на SIL.

Более 80% LSIL и 100% HSIL связаны с инфицированием высокоонкогенными HPV. Самым частым типом HPV, обнаруживаемым при обоих поражениях, является HPV 16-го типа. В табл. 22.2 указана частота регрессии и прогрессирования SIL в течение 2 лет [25]. И хотя большинство HSIL развивается из LSIL, в ≈ 20% наблюдений HSIL возникает *de novo* (без предшествующего LSIL) [26]. Скорость прогрессирования различна. Несмотря на то что определенные типы HPV, особенно HPV 16-го типа, ассоциируются с повышенным риском рака, достаточно трудно предсказать исход заболевания у конкретной пациентки. Таким образом, риск предраковых поражений и злокачественных опухолей только отчасти обусловлен типом HPV. Этот риск также зависит от состояния иммунной системы и факторов окружающей среды. Прогрессирование в инвазивную карциному может длиться от нескольких месяцев до 10 лет и более.

ТАБЛИЦА 22.2 Течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений при наблюдении в течение 2 лет

SIL	Регрессия	Персистенция	Прогрессирование
LSIL	60%	30%	10% (в HSIL)
HSIL	30%	60%	10% (в карциному)*

* Прогрессирование через 2–10 лет.

HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени; LSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; SIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

КАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ

Плоскоклеточная карцинома — самый частый гистологический тип рака шейки матки (80% наблюдений). Как было сказано ранее, плоскоклеточной карциноме шейки матки предшествует HSIL. Второй по частоте злокачественной опухолью шейки матки является аденокарцинома (15%), которая развивается на фоне предракового поражения, называемого аденокарциномой *in situ*. Железисто-плоскоклеточная и нейроэндокринная карциномы — редкие опухоли шейки матки (5% в сумме). Все перечисленные опухоли вызваны высокоонкогенными типами HPV. Клинические признаки и факторы риска для каждого из указанных типов опухоли одинаковы, за исключением аденокарциномы, железисто-плоскоклеточной и нейроэндокринной карцином, которые обычно проявляются клинически на поздних стадиях (это объясняется тем, что исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, малоэффективно в диагностике таких типов рака). Прогноз для пациентов с железисто-плоскоклеточной и нейроэндокринной карциномами менее благоприятен, чем для пациентов с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой. Пик заболеваемости инвазивной карциномой шейки матки приходится на возраст 45 лет. Благодаря широкому распространению скрининга во многих случаях карциному шейки матки выявляют на доклинической стадии во время исследования мазков, окрашенных по Папаниколау.

Морфология. Инвазивная карцинома шейки матки может проявлять себя либо как некротизирующее (экзофитное), либо как инфильтративно растущее новообразование.

Гистологическое исследование показывает, что плоскоклеточная карцинома состоит из гнезд или «языков» злокачественно перерожденных клеток плоского эпителия (как с ороговением, так и без него), прорастающих в подлежащую строму шейки матки (рис. 22.19). Аденокарциномы, возникающие в результате

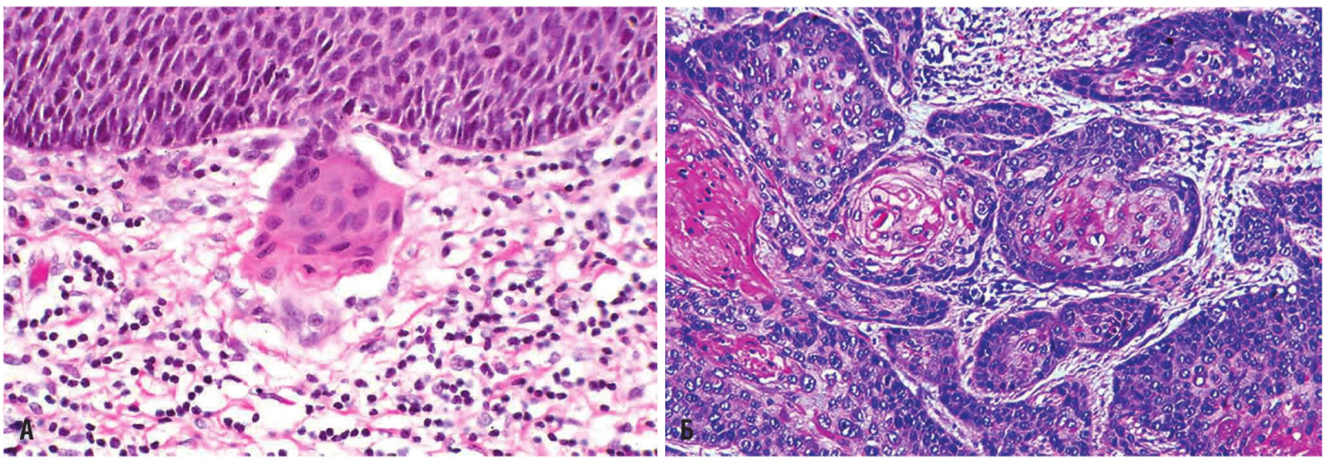


РИС. 22.19 Плоскоклеточная карцинома шейки матки. **(А)** Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома на фоне HSIL с гнездами опухолевых клеток, проникающими через базальную мембрану. **(Б)** Инвазивная плоскоклеточная карцинома.

пролиферации железистого эпителия, представлены псевдожелезистыми структурами из злокачественных эндоцервикальных клеток с крупными гиперхромными ядрами и цитоплазмой, содержащей относительно мало слизи, что проявляется более темным цветом желез по сравнению с нормальными эндоцервикальными железами (рис. 22.20А). Железисто-плоскоклеточная карцинома представляет собой опухоль из злокачественного железистого и злокачественного плоского эпителия. Нейроэндокринная карцинома шейки матки обычно сходна по строению с мелкоклеточной карциномой легкого (*см.* главу 15), однако в отличие от злокачественных опухолей легкого, которые не связаны с HPV-инфекцией, мелкоклеточная карцинома шейки матки часто ассоциируется с HPV.

На поздних стадиях карцинома шейки матки распространяется на прилегающие органы и структуры, включая парацервикальную клетчатку, мочевой пузырь, мочеточники, прямую кишку и влагалище. Также поражаются регионарные и отдаленные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы могут быть обнаружены в печени, легких, костном мозге и других органах.

Стадирование рака шейки матки приведено в табл. 22.3.

Клинические признаки. Более чем в 50% наблюдений инвазивный рак шейки матки обнаруживают у женщин, которые не проходят регулярного скрининга. Ранний инвазивный рак шейки матки (микроинвазивная карцинома) может быть устранен путем конизации шейки матки, при более распространенном раке нужна гистерэктомия с лимфодиссекцией, а при запущенных поражениях — и лучевая терапия. Прогноз и выживаемость при инвазивной карциноме зависят главным образом от стадии, на которой опухоль была впервые выявлена, и в некоторой степени от гистологического типа опухоли (например, мелкоклеточные нейроэндокринные опухоли имеют очень плохой прогноз). При современных методах лечения 5-летняя выживаемость для стадии Ia (включая микроинвазивную карциному) составляет 95%, для стадии Ib — 80–90%, для стадии II — 75% и для стадии III и выше — менее 50%. Большинство пациенток, имеющих стадию IV, погибают из-за локального распространения опухоли (например, прорастания опухоли в мочевой пузырь и мочеточники, что приводит к обструкции мочеточ-

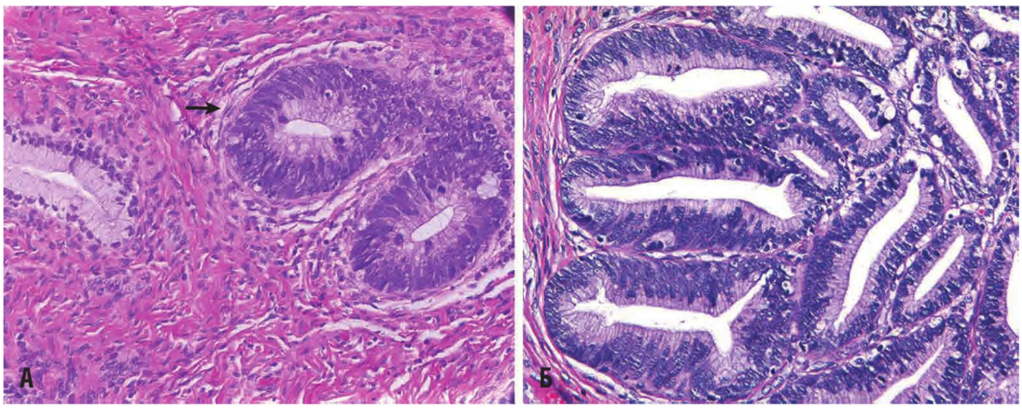


РИС. 22.20 Аденокарцинома шейки матки. **(А)** Аденокарцинома *in situ* (*стрелка*) с темными железами, прилегающими к нормальным бледным эндоцервикальным железам. **(Б)** Инвазивная аденокарцинома.

ТАБЛИЦА 22.3 Стадирование рака шейки матки

Стадия	Критерии
0	Карцинома *in situ* (CIN III, HSIL)
I	Карцинома, ограниченная шейкой матки
Ia	Доклиническая карцинома, которую диагностируют только при микроскопическом исследовании
Ia1	Инвазия в строму на глубину не более 3 мм и не более 7 мм по горизонтали (*микроинвазивная карцинома*) (*см.* рис. 22.19А)
Ia2	Максимальная глубина инвазии в строму, измеряемая от базальной мембраны эпителия, составляет более 3 мм, но не более 5 мм; горизонтальная инвазия не более 7 мм
Ib	Гистологически инвазивная карцинома, ограниченная шейкой матки и распространяющаяся больше, чем на стадии Ia2
II	Карцинома прорастает за пределы шейки матки, но не прорастает в стенку малого таза. Карцинома распространяется на влагалище, но не вовлекает его нижнюю треть
III	Карцинома распространяется на стенку малого таза. При ректальном пальцевом исследовании отсутствует свободное от рака пространство между опухолью и стенкой таза. Опухоль распространяется на нижнюю треть влагалища
IV	Карцинома прорастает за пределы малого таза или прорастает в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. Рак с наличием отдаленных метастазов

CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия; HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени.

ников, пиелонефриту и уремии), а не от отдаленных метастазов. Однако ранняя диагностика уменьшила количество пациенток, имеющих стадию IV, более чем на 60% за последние 50 лет.

Профилактика рака шейки матки

Профилактика рака шейки матки и контроль его распространения включают несколько основных компонентов: (1) цитологический скрининг и выявление аномалий в мазках, окрашенных по Папаниколау; (2) гистологическую диагностику и лечение предраковых поражений; (3) хирургическое лечение инвазивного рака в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией. Новым направлением профилактики является программа вакцинации против HPV, одобренная в США Food and Drug Administration (FDA). Исследования эффективности вакцин против HPV как терапевтического средства для лечения предраковых поражений шейки матки продолжаются.

Высокая эффективность цитологического скрининга в профилактике рака шейки матки обусловлена тем, что развитию рака, как правило, предшествует длительное предраковое поражение. Оно может годами существовать в неинвазивной стадии, а слущивающиеся атипичные клетки переходной зоны шейки матки могут быть выявлены при цитологическом исследовании мазков, окрашенных по Папаниколау. Для этого шпателем или щеточкой проводят круговые соскабливающие движения в области переходной зоны шейки матки и полученный материал размазывают или выдавливают на стекло. После фиксации и окрашивания материала цитолог изучает мазки, определяя патологические изменения клеток (рис. 22.21).

Частота ложноотрицательных результатов при исследовании мазков, окрашенных по Папаниколау, колеблется от 10 до 20%. Большинство таких результатов обусловлено нарушениями при взятии образцов и изготовлении препаратов. Рекомендации по частоте скрининга различаются, но в целом принято, что первый мазок берут в возрасте 21 года или в течение 3 лет от момента начала половой жизни, а затем повторяют ежегодно. После 30 лет женщин, у которых 3 раза под-

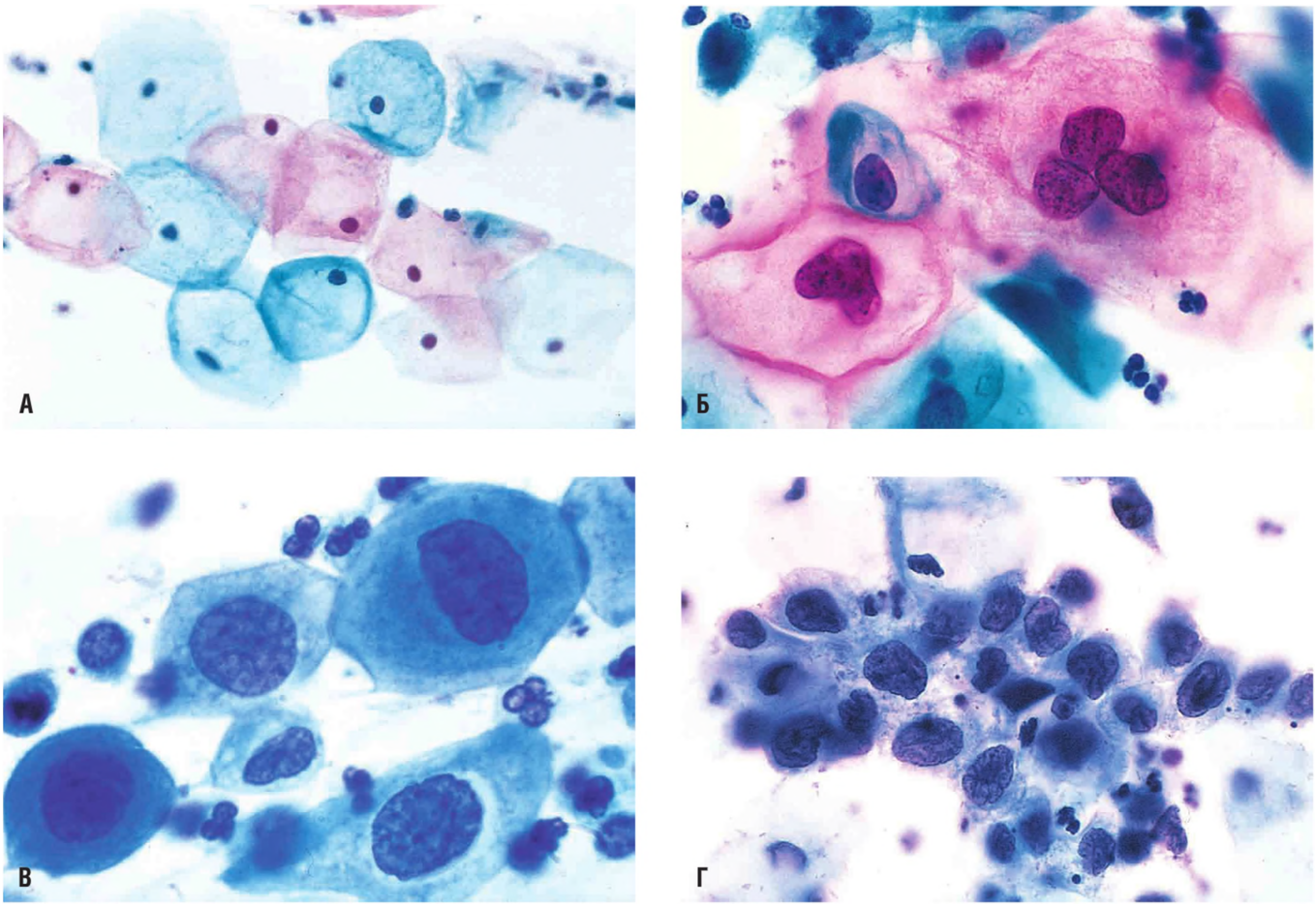


РИС. 22.21 Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (окрашивание по Папаниколау). **(А)** Нормальные слущенные поверхностные клетки многослойного плоского эпителия. В норме цитоплазма поверхностных клеток становится красной или голубой. **(Б)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (койлоциты). **(В)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (CIN II). **(Г)** Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (CIN III). Отмечается уменьшение объема цитоплазмы и повышение ядерно-цитоплазматического соотношения по мере увеличения степени поражения. Это отражает прогрессирующую потерю дифференцировки поверхностными клетками, которые слущиваются [предоставлено Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

ряд были нормальные результаты цитологического исследования, подвергают скрининговому исследованию каждые 2–3 года [27].

В дополнение к цитологическому исследованию мазков шейки матки при скрининговом исследовании женщин в возрасте 30 лет и старше можно использовать определение ДНК HPV. Женщин с нормальными результатами цитологического исследования и отрицательными результатами теста на ДНК HPV можно повторно обследовать каждые 3 года. Женщинам с нормальными результатами цитологического исследования, но имеющим ДНК высокоонкогенных HPV, следует повторить цитологическое исследование соскоба шейки матки через 6–12 мес [28]. Исследование на HPV у женщин моложе 30 лет проводить не рекомендуется, поскольку в этой возрастной группе наблюдаются высокая распространенность HPV-инфекции и низкая специфичность положительных результатов (*см.* рис. 22.15).

При наличии патологических изменений выполняют кольпоскопию с целью определения распространенности поражения и выбора участка для биопсии. Обработка шейки матки уксусной кислотой способствует лучшему выявлению участков поражения (так называемого ацетобелого эпителия). После подтверждения диагноза с помощью гистологического исследования биоптата пациенток с LSIL ведут консервативно с повторным взятием мазков и последующим наблюдением. Некоторые гинекологи используют методы местного воздействия на патологические участки (аблацию), основываясь на своем опыте наблюдения, лечения и реабилитации пациенток с такими поражениями. HSIL лечат путем конизации шейки матки (эксцизии) [29]. Исследование мазков и клинические обследования следует продолжать в течение всей жизни, поскольку предраковые поражения и рак влагалища, вульвы и шейки матки могут появиться позже.

В 2006 г. FDA одобрила использование квадривалентной профилактической вакцины против HPV 6, 11, 16 и 18-го типов. Эта вакцина предназначена для снижения заболеваемости раком шейки матки, вызванного HPV 16-го и 18-го типов (причина 70% случаев рака шейки матки [22]), и кондилом вульвы, вызванных HPV 6-го и 11-го типов. В испытаниях III фазы вакцина позволила предотвратить HSIL, ассоциированные с HPV 16-го и 18-го типов, в 100% случаев. Вакцина изготовлена из неактивных, лишенных ДНК вирусоподобных частиц, полученных методом рекомбинации. После вакцинации у всех лиц появляется высокий уровень антител в крови. У женщин, не имевших HPV-инфекции в прошлом и не инфицированных на момент вакцинации типами HPV, включенными в вакцину, защита от HPV-инфекции сохраняется в течение 5 лет после процедуры (результатов более длительных наблюдений пока нет). Поскольку вакцина не исключает риск развития рака шейки матки от воздействия других онкогенных типов HPV, скрининг рака шейки матки следует продолжать в соответствии с рекомендациями с целью максимального снижения заболеваемости раком шейки матки [30].

ТЕЛО МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЙ

Основные структурные компоненты матки — миометрий и эндометрий. Миометрий представлен плотно переплетенными пучками гладкомышечных клеток, образующих стенку матки. Полость матки выстлана эндометрием, формирующим железы, расположенные в клеточной строме. Матка является мишенью при многих заболеваниях, самые частые из которых возникают в результате эндокринных нарушений, осложнений беременности и опухолевой пролиферации. Вместе с образованиями, поражающими шейку матки (выявляемыми в мазках, окрашенных по Папаниколау), заболевания тела матки и эндометрия, приводящие к аномальным влагалищным кровотечениям, являются причиной большинства обращений к гинекологу.

Гистологические изменения эндометрия во время менструального цикла

Эндометрий представляет собой ткань, в которой регулярно происходят физиологические и характерные морфологические изменения во время менструального цикла под воздействием женских половых гормонов, вырабатываемых яичниками. Яичники, в свою очередь, находятся под влиянием гормонов, продуцируемых гипофизом. Взаимодействие гипоталамуса, гипофиза и яичников регулирует 3 важных процесса в женском организме: созревание фолликулов в яичниках, овуляцию и менструацию.

Датировку эндометрия (определение дня менструального цикла по образцам тканей и сравнение с нормой. — *Прим. научн. ред. перев.*) по его гистологическим характеристикам часто используют в клинике для оценки гормонального статуса, подтверждения овуляции и определения причины эндометриального кровотечения и бесплодия (рис. 22.22). Менструальный цикл начинается с отторжения верхней половины или двух третей эндометрия, называемых *функциональным слоем* (гормонально-зависимая зона). Под воздействием эстрогенов, вырабатываемых гранулезными клетками развивающегося фолликула, из неотторгнутой трети (базальный слой) эндометрия очень быстро разрастаются железы и строма (*фаза пролиферации*). Во время этой фазы железы представляют собой прямые трубчатые структуры, выстланные одинаковыми высокими псевдомногорядными цилиндрическими клетками. В их ядрах определяются многочисленные фигуры митоза, но признаки секреции муцина или вакуолизация цитоплазмы отсутствуют. Строма эндометрия представлена компактно расположенными ретенообразными клетками со скудной цитоплазмой и высокой митотической активностью (*см.* рис. 22.22А).

К моменту овуляции эндометрий замедляет свой рост, а через несколько дней после овуляции митотическая активность клеток эндометрия прекращается, что обусловлено секрецией прогестерона желтым телом в дополнение к эстрогенам. Постовуляторный эндометрий отличается наличием секреторных субъядерных вакуолей в цитоплазме эпителиальных клеток желез (*см.* рис. 22.22Б). Такая *секреторная активность* особенно выражена на 3-й неделе менструального цикла, когда базальные вакуоли постепенно перемещаются в апикальный отдел клеток (над ядрами). К началу четвертой недели в просвете желез появляется секрет. На пике секреции, между 18-м и 24-м днями менструального цикла, железы расширяются. В течение 4-й недели железы имеют извитую форму, что придает им характерный зубчатый, или пилообразный, вид на продольных срезах. Эти особенности становятся еще более явными на фоне секреторного истощения и сужения желез.

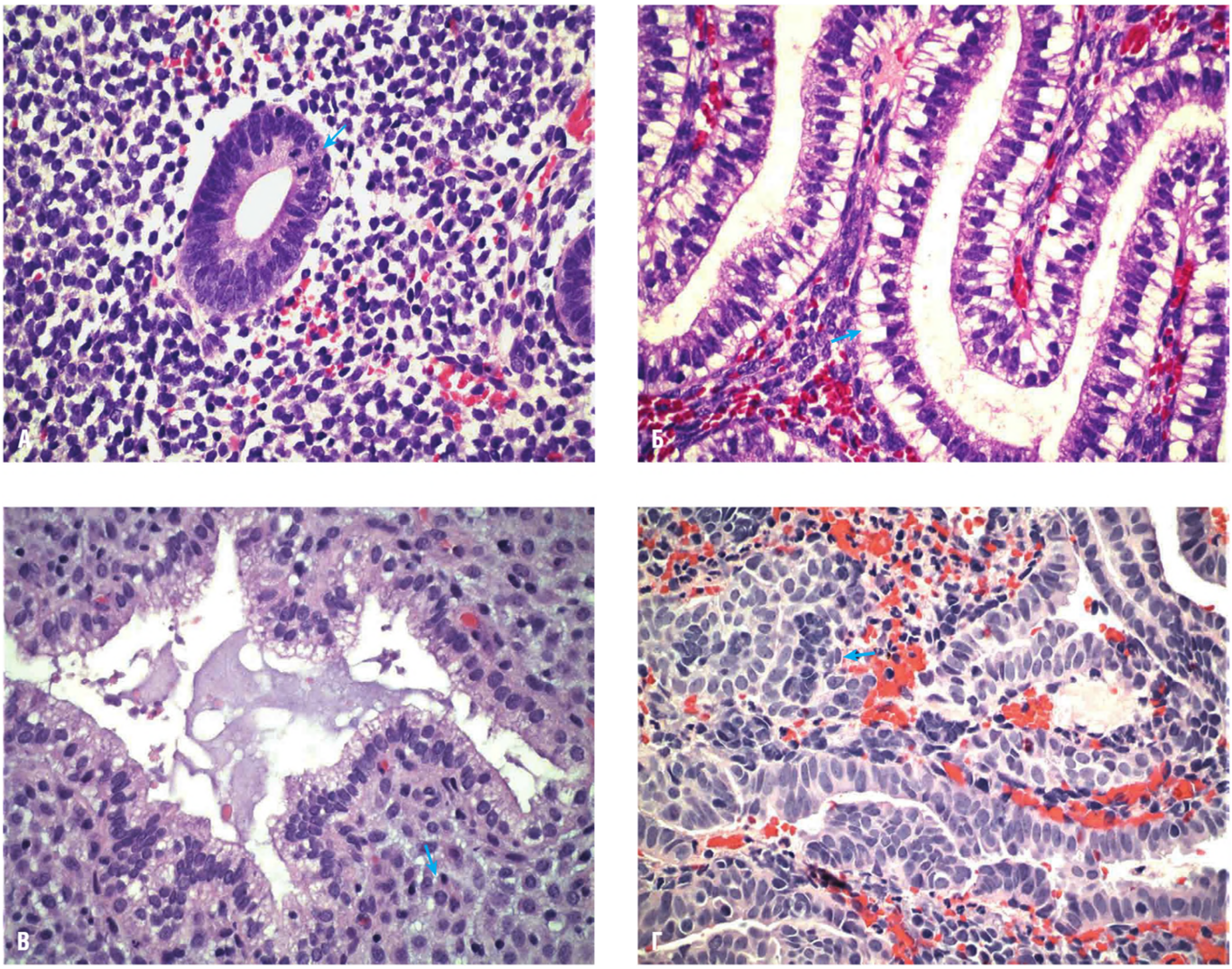


РИС. 22.22 Изменения эндометрия во время менструального цикла. **(А)** Фаза пролиферации с фигурами митоза (*стрелка*). **(Б)** Ранняя фаза секреции с субъядерными вакуолями (*стрелка*). **(В)** Поздняя фаза секреции с секретом в просвете желез и предецидуальными изменениями (*стрелка*). **(Г)** Эндометрий менструальной фазы с пропитыванием кровью и распадом стромы (*стрелка*) (*см.* текст).

Изменения стромы в поздней фазе секреции, обусловленные преимущественно действием прогестерона, представлены хорошо выраженными на 21–22-й день менструального цикла спиральными артериями, что важно для датировки эндометрия. В период с 23-го по 24-й день увеличивается объем основного вещества и нарастает межклеточный отек стромы, наблюдаются гипертрофия клеток стромы, накопление в них обильной эозинофильной цитоплазмы (так называемые *предецидуальные изменения*) и появление фигур митоза в клетках стромы (*см.* рис. 22.22В). С 24-го по 28-й день менструального цикла предецидуальные изменения охватывают все клетки стромы функционального слоя, что сопровождается появлением в строме рассеянных нейтрофилов и единичных лимфоцитов, не являющихся признаком воспаления. Инволюция желтого тела и последующее снижение уровня прогестерона приводят к пропитыванию стромы кровью и отторжению функционального слоя эндометрия, что является признаком начала менструального кровотечения (*см.* рис. 22.22Г).

Несмотря на то что молекулярные механизмы, посредством которых эстрогены и прогестерон вызывают изменения эндометрия, изучены недостаточно, известно, что эти гормоны индуцируют местный синтез веществ, оказывающих аутокринные и паракринные эффекты [31]. Большинство гормональных воздействий опосредовано специфическими ядерными рецепторами (эстрогеновым рецептором α, прогестероновым рецептором А и прогестероновым рецептором В). Однако эффекты этих рецепторов могут быть реализованы через другие рецепторы или альтернативные нерецепторные пути [32]. Кроме того, важную роль играют перекрестные взаимодействия желез и стромы. Например, многие эффекты эстрогенов, вызывающие пролиферацию желез, опосредованы клетками стромы, которые в ответ на воздействие эстрогена выделяют факторы роста, в частности инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и эпидермальный фактор роста, связывающиеся с рецепторами, экспрессирующимися на эпителиальных клетках. В фазе секреции прогестерон изначально подавляет пролиферацию клеток желез и стромы, а также стимулирует дифференцировку желез и вызывает выраженные изменения стромы. Примечательно, что секреция прогестерона снижает экспрессию эстрогенового рецептора как в железах, так и в строме, делая эндометрий относительно нечувствительным к эстрогенам, все еще выделяемым яичниками. Понять механизмы, ответственные за гормональные эффекты, помогут дальнейшие исследования глобальной экспрессии генов [33]. Считается, что полученная информация поможет лечению женщин с разнообразными поражениями эндометрия (от бесплодия до рака).

Функциональные нарушения эндометрия

В течение репродуктивного периода эндометрий находится в постоянном динамическом цикле (пролиферация–дифференцировка–распад), целью которого является подготовка матки к имплантации эмбриона. Как было сказано, этот цикл находится под влиянием меняющихся уровней гормонов гипофиза и яичников. Нарушения цикла приводят к аномальному маточному кровотечению.

Аномальное маточное кровотечение также может быть вызвано такой органической патологией эндометрия, как хронический эндометрит, полип эндометрия (рис. 22.23В), подслизистые лейомиомы (*см.* рис. 22.23Г) или опухоли эндометрия, однако самой частой причиной маточного кровотечения в репродуктивном возрасте являются функциональные нарушения. В последнем случае такое кровотечение называют *дисфункциональным маточным кровотечением* (табл. 22.4). «Дисфункциональное маточное кровотечение» — это клинический термин, используемый для обозначения маточного кровотечения, не связанного с органическими (т.е. структурными) нарушениями.

АНОВУЛЯТОРНЫЙ ЦИКЛ

В большинстве случаев дисфункциональное маточное кровотечение происходит при ановуляторном цикле. Отсутствие овуляции — результат чрезмерной и продолжительной стимуляции эстрогенами без подавляющего влияния прогестагенной фазы, что регулирует наступление овуляции. В большинстве случаев очевидных причин ановуляторных циклов нет; скорее всего, овуляция не происходит из-за скрытого гормонального дисбаланса. Чаще всего ановуляторные циклы наблюдают во время менархе и в перименопаузе. Реже отсутствие овуляции является результатом: (1) эндокринных заболеваний, например болезни щитовидной железы, надпочечников или опухоли гипофиза; (2) первичных поражений яичников, например при функционирующей опухоли яичника (гранулезо-текаклеточных опухолях) или синдроме поликистозных яичников (*см.* раздел «Яичники»); (3) генерализованных метаболических нарушений, например выраженного ожирения, тяжелого истощения или любых хронических системных заболеваний.

Отсутствие овуляции приводит к длительной чрезмерной стимуляции эндометрия эстрогенами. В этих условиях эндометриальные железы подвергаются умеренно выраженным структурным изменениям, включая кистозное расширение, которое обычно исчезает с наступлением следующего овуляторного цикла. Также возможно внеочередное разрушение стромы (так называемая *ановуляторная менструация*) без признаков секреторной активности эндометрия (*см.* рис. 22.23А). Более серьезные последствия повторных ановуляторных циклов обсуждены в разделе «Гиперплазия эндометрия».

НАРУШЕНИЕ ФАЗЫ ЖЕЛТОГО ТЕЛА

Этим термином обозначают состояние, в основе которого лежит недостаточное функционирование желтого тела, приводящее к снижению продукции прогестерона и ранней последующей менструации. Клинически это состояние обычно проявляется бесплодием с частыми

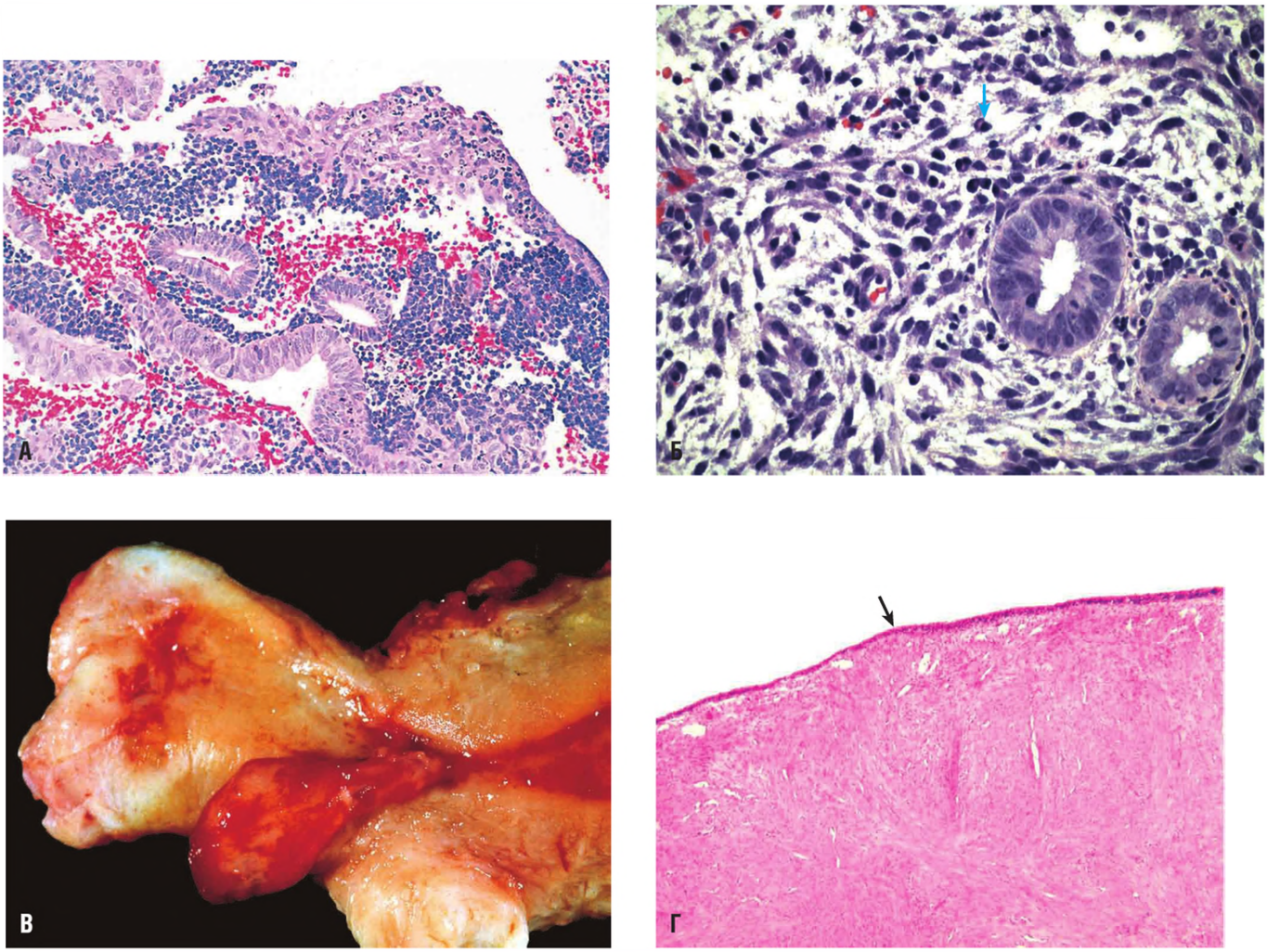


РИС. 22.23 Частые причины аномального маточного кровотечения. **(А)** Чаще всего возникает дисфункциональное маточное кровотечение, в данном случае характеризующееся наличием ановуляторного эндометрия, распада стромы и пролиферирующих желез. **(Б)** Хронический эндометрит с многочисленными плазматическими клетками (*стрелка*). **(В)** Полип эндометрия. **(Г)** Подслизистая лейомиома с истонченной эндометриальной выстилкой (*стрелка*).

ТАБЛИЦА 22.4 Причины аномального маточного кровотечения

Возрастная группа	Причины
Препубертатный период	Преждевременное половое созревание (гипоталамического, гипофизарного или яичникового генеза)
Подростки	Ановуляторный цикл, нарушение свертывания крови
Репродуктивный возраст	Осложнения беременности (самопроизвольные аборты, трофобластическая болезнь, эктопическая беременность) Органические поражения (лейомиома, аденомиоз, полипы, гиперплазия эндометрия, карцинома) Дисфункциональные маточные кровотечения Ановуляторный цикл Овуляторное кровотечение (например, при недостаточности фазы желтого тела)
Предменопауза	Дисфункциональные маточные кровотечения Ановуляторный цикл Неравномерное отторжение эндометрия Органические поражения (карцинома, гиперплазия, полипы)
Постменопауза	Атрофия эндометрия Органические поражения (карцинома, гиперплазия, полипы)

кровотечениями или аменореей. В биоптатах эндометрия, взятых предположительно в фазе секреции, обнаруживают секреторно измененный эндометрий, который, однако, отстает по своим морфологическим характеристикам от ожидаемых соответственно дню цикла.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИЕМОМ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Оральные контрацептивы, содержащие синтетические или производные натуральных стероидных гормонов яичников, вызывают разнообразные изменения эндометрия. При этом эффект зависит от вида гормона, метода введения (комбинированное или последовательное применение), а также дозы. Чаще всего в ответ на прием контрацептивов происходит дискордантное развитие желез и стромы. Обычно железы имеют звездчатую форму, выстланы гормонально неактивным эпителием и расположены в строме из крупных клеток с хорошо выраженной цитоплазмой — картина, напоминающая децидуальную ткань во время беременности. После прекращения приема этих препаратов эндометрий становится нормальным. При использовании новых микродозированных контрацептивов описанные изменения минимальны.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В МЕНОПАУЗЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Поскольку менопауза характеризуется наличием ановуляторных циклов, то наряду с недостаточностью яичников и атрофией эндометрия иногда возможны нарушения структуры желез эндометрия. Ановуляторные циклы и продолжительная эстрогенная стимуляция могут вызвать слабовыраженную, часто очаговую гиперплазию с кистозным расширением желез. Если за этим следует полная атрофия яичников и прекращение эстрогенной стимуляции, кистозное расширение желез может сохраниться, а эпителий желез атрофируется. В этом случае наблюдается так называемая *кистозная атрофия*. Такие кистозные изменения не следует путать с простой гиперплазией, при которой происходит пролиферация и желез, и стромы эндометрия.

Воспаление

Эндометрий и миометрий относительно устойчивы к инфекциям, главным образом благодаря эндоцервиксу, который в норме является барьером для восходящей инфекции. Хроническое воспаление в шейке матки является ожидаемым и часто клинически незначимым, тогда как в эндометрии оно является объектом пристального внимания, за исключением наличия в эндометрии клеток воспаления в фазе менструации.

ОСТРЫЙ ЭНДОМЕТРИТ

Острый эндометрит наблюдается редко и ограничен бактериальными инфекциями, которые развиваются после родов или абортов. Предрасполагающим фактором является неполное отделение плаценты после родов или наличие в полости матки фрагментов ткани хориона либо эмбриона. Возбудители эндометрита — гемолитические стрептококки группы А, стафилококки и другие бактерии. Воспаление ограничено преимущественно стромой и имеет неспецифический характер. Выскабливание в сочетании с антибиотикотерапией быстро приводит к разрешению острого эндометрита.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

К хроническому эндометриту приводят: (1) хроническая форма воспалительного заболевания органов малого таза; (2) состояние после родов или аборта; (3) внутриматочные противозачаточные средства; (4) туберкулез с милиарной (гематогенной) диссеминацией или, чаще, дренирование туберкулезного сальпингита. Последнее редко наблюдается в западных странах. Хронический эндометрит во всех этих случаях вторичен.

В ≈ 15% наблюдений причина заболевания может быть не установлена. При хроническом эндометрите в строме эндометрия определяются плазматические клетки (которые в норме в эндометрии отсутствуют), макрофаги и многочисленные лимфоциты (*см.* рис. 22.23Б). У некоторых женщин с хроническим эндометритом присутствуют неспецифические симптомы заболевания: аномальное маточное кровотечение, боль, выделения из половых путей и бесплодие. Причиной как острого (с полиморфно-ядерными лейкоцитами), так и хронического (с лимфоцитами и плазматическими клетками) воспаления эндометрия часто является хламидия. Иногда микроорганизмы не удается определить микробиологическими методами [34]. Важно отметить, что во всех случаях хронического эндометрита показано лечение антибиотиками, поскольку это может предотвратить развитие осложнений (например, сальпингита).

Эндометриоз и аденомиоз

Эндометриоз — это наличие ткани эндометрия за пределами матки (так называемая эндометриоидная ткань, т.е. подобная эндометрию. — *Прим. научн. ред. перев.*). Чаще всего в очагах эндометриоза присутствуют железы и строма эндометрия, в редких случаях — только строма. Эндометриоз обычно поражает (в порядке убывания частоты): (1) яичники; (2) связки матки; (3) прямокишечно-влагалищную перегородку; (4) прямокишечно-маточное пространство; (5) брюшину малого таза; (6) толстую кишку, тонкую кишку и аппендикс; (7) слизистую оболочку шейки матки, влагалища и маточных труб; (8) рубцы после лапаротомии.

Эндометриоз имеет важное клиническое значение. Он часто является причиной бесплодия, дисменореи (*болезненной менструации*), синдрома тазовой боли и других проблем. Эндометриозом обычно страдают

женщины репродуктивного возраста, особенно 20–40 лет. Частота эндометриоза ≈ 10%. Эндометриоз может «распространяться» в организме, как это делают злокачественные опухоли, «метастазируя» в любые области и инвазируя ткани. Такие проявления эндометриоза часто способствуют развитию серьезных осложнений. Например, инвазия в мышечный слой кишечной стенки может привести к появлению симптомов кишечных заболеваний (рис. 22.24).

Существуют две основные теории развития эндометриоза [7]:

- *метастатическая теория*. Согласно этой теории, эндометриоз является результатом имплантации ткани эндометрия в нехарактерных для нее местах. Почти у всех женщин (76–90%) происходит обратный заброс менструальной крови с фрагментами эндометрия через маточные трубы (так называемая *ретроградная менструация*), что может способствовать распространению ткани эндометрия по брюшной полости. Эндометриоз также обнаруживается в слизистой оболочке шейки матки, особенно после хирургических манипуляций. Метастатическая теория может объяснить «распространение» эндометриоза в отдаленные участки с кровотоком и лимфой. Термин «метастатический эндометриоз» означает появление ткани эндометрия вне матки, но не описывает лежащий в основе этого механизм;
- *метапластическая теория*. Эндометрий может развиваться непосредственно из целомического эпителия (мезотелия полости малого таза или брюшной полости), из которого во время эмбриогенеза развиваются мюллеровы протоки и в конечном итоге эндометрий.

Метастатическая теория распространена значительно шире и объясняет большинство наблюдений эндометриоза. Однако она не может прояснить некоторые ситуации. Например, наличие эндометриоза у женщин с аменореей различной этиологии (в т.ч. вследствие дисгенезии гонад), когда отсутствует обратный заброс менструальной крови через маточные трубы. Кроме того, относительно низкая заболеваемость эндометриозом, несмотря на высокую распространенность ретроградной менструации, позволяет предположить, что определенную роль играют индивидуальные факторы, в т.ч. генетические, гормональные и иммунные механизмы [35]. Молекулярный анализ, включая анализ экспрессии генов, дал новую информацию о патогенезе эндометриоза:

- при эндометриозе происходит активация *воспалительного каскада*, характеризующаяся высокими уровнями простагландина E_2, интерлейкина (IL) 1β, TNF и IL-6. Ключевую роль простагландина подтверждает положительный эффект ингибиторов циклооксигеназы-2 при тазовой боли (важного симптома эндометриоза);
- эндометриоидные клетки стромы *выделяют эстрогены*, которые повышают выживаемость и устойчивость эндометриоидной ткани. Уровень эстрогенов заметно повышен, что обусловлено прежде всего высоким уровнем экспрессии ключевого фермента стероидогенеза — ароматазы (этот фермент отсутствует в нормальной строме эндометрия) [36]. Для лечения эндометриоза успешно применяются ингибиторы ароматазы. Связь между воспалением и продукцией эстрогенов обусловлена способностью простагландина E_2 стимулировать локальный синтез эстрогенов. Интересно, что эндометриоидная ткань устойчива к антиэстрогеновому воздействию прогестерона [37], что указывает на возможную роль резистентности к прогестерону в патогенезе эндометриоза.

Описанные нарушения обусловлены эпигенетическими изменениями ключевых генов, кодирующих синтез двух ядерных рецепторов: стероидогенного фактора 1 и эстрогенового β-рецептора. Выраженное снижение метилирования промоторов этих генов вызыва-

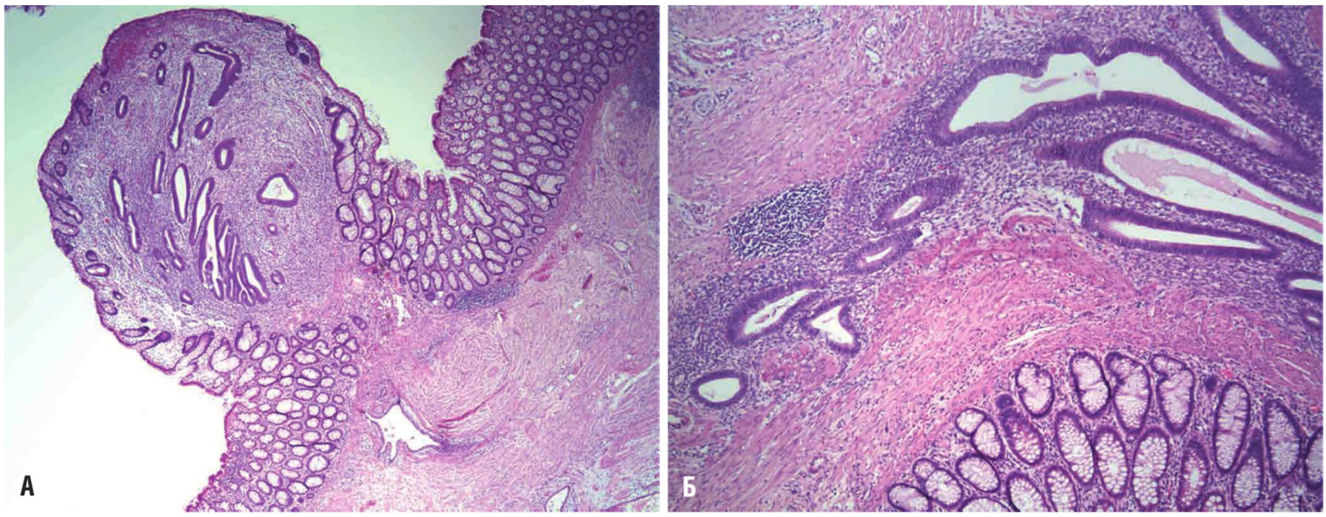


РИС. 22.24 Эндометриоз. **(А)** Эндометриоз в слизистой оболочке толстой кишки. **(Б)** При большом увеличении выявляются эндометриальные железы и строма.

ет их патологическую гиперэкспрессию, приводящую к активации нисходящего молекулярного каскада, который способствует гиперпродукции эстрогенов и простагландинов, а также резистентности к воздействию прогестерона. Эти дефекты присутствуют не только в эктопической ткани эндометрия, но и в эндометрии (в меньшей степени), выстилающем матку, указывая на то, что дефекты затрагивают не только эндометриоидную ткань.

Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что эндометриоз — клональный процесс, хотя другие исследователи указывают на его поликлональность [38, 39]. Кроме того, в исследованиях были определены мутации в клетках эндометриоидных кист, сходные с таковыми в эндометриоидных аденокарциномах яичников [40]. Клинико-патологические исследования указывают на связь этих двух заболеваний и позволяют предположить, что эндометриоз может трансформироваться в аденокарциному.

Морфология. Очаги эндометриоза реагируют как на внешние циклические (яичниковые), так и на внутренние гормональные стимулы развитием периодического менструальноподобного кровотечения. Это способствует образованию узелков красно-синего или желто-коричневого цвета как на поверхности слизистой и/или серозной оболочки в зоне поражения, так и под ними. При обширном поражении организующиеся кровоизлияния приводят к формированию фиброзных сращений между трубами, яичниками и другими структурами, а также к облитерации дугласова пространства. Яичники могут значительно увеличиваться за счет крупных кистозных образований (3–5 см в диаметре), заполненных коричневой жидкостью, образующейся в результате предшествующих кровоизлияний (такие образования часто называют *«шоколадными» кистами* или *эндометриомами*). Агрессивные формы эндометриоза могут инфильтрировать ткани, приводя к фиброзу и формированию сращений.

Гистологический диагноз «эндометриоз» обычно не вызывает сложностей, но может быть затруднителен при длительном течении заболевания, когда эндометриоидная ткань скрыта вторичным фиброзом. В очагах эндометриоза обычно присутствуют эндометриальные железы и строма (*см.* рис. 22.24Б), а также гранулы гемосидерина (в редких случаях присутствует только строма). При наличии только желез необходима дифференциальная диагностика с другими поражениями, например эндосальпингиозом.

Клинические признаки. Симптомы заболевания обычно представлены тяжелой дисменореей, диспареунией и тазовой болью вследствие кровотечения в малый таз и формирования околоматочных спаек. Боль при дефекации указывает на вовлечение стенки прямой кишки, а дизурия является результатом поражения серозной оболочки мочевого пузыря. Кишечные симптомы могут наблюдаться при поражении тонкой кишки. Часто отмечают нарушение менструального цикла, а 30–40% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. Очень редко в очагах эндометриоза могут развиться злокачественные опухоли. Предполагают, что в эндометриоидной ткани содержится так называемый *эпителий риска*.

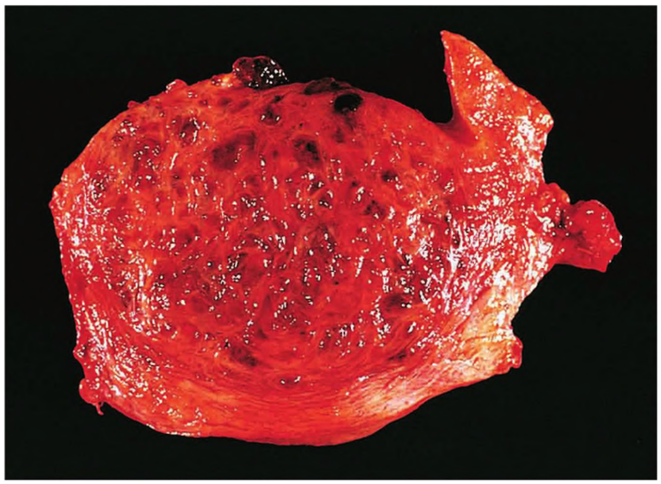


РИС. 22.25 Аденомиоз. Это заболевание характеризуется наличием в миометрии очагов функционирующего эндометрия, приводящего к формированию в стенке матки геморрагических кист.

Близкое по патогенезу заболевание — *аденомиоз*, который характеризуется наличием ткани эндометрия в стенке матки (в миометрии). При аденомиозе остается связь патологических очагов с нормально расположенным эндометрием, вероятно отражающая рост ткани эндометрия между пучками гладкомышечных клеток миометрия. Аденомиоз наблюдается в ≈ 20% биопсийного материала маток, направленных на патологоанатомическое исследование (рис. 22.25). При микроскопическом исследовании среди волокон миометрия определяются неравномерные гнезда стромы эндометрия (с железами и без них), располагающиеся на расстоянии не менее 2–3 мм от базального слоя эндометрия. Как и при эндометриозе, симптомами аденомиоза могут быть менометроррагия (нерегулярные и обильные месячные), дисменорея с коликообразными болями, диспареуния и тазовая боль, особенно в предменструальном периоде.

Полипы эндометрия

Полипы эндометрия представляют собой образования различного размера, выступающие в полость матки. Они могут быть единичными или множественными, обычно имеют широкое основание (диаметром 0,5–3,0 см), но иногда могут быть крупными и иметь ножку. Полипы могут быть бессимптомными или вызывать аномальное маточное кровотечение (менструальное, менометроррагию или постменструальное), если изъязвляются или подвергаются некрозу. Чаще всего эндометриальные железы в полипе гиперплазированы или атрофичны, иногда в железах могут определяться секреторные изменения (*функциональные полипы*). При гиперплазии эндометрия могут формироваться *гиперпластические полипы*, реагирующие на эффекты эстрогенов, но имеющие незначительную (или полное отсутствие) реакцию на воздействие прогестерона (*см.* рис. 22.23В). *Атрофические полипы*, которые наблюдаются преимущественно у женщин в постменопаузе,

обычно представляют собой гиперпластические полипы, подвергшиеся атрофии. Редко в полипах эндометрия возможно развитие аденокарциномы. Полипы эндометрия могут развиваться на фоне приема тамоксифена. Этот лекарственный препарат часто используют для лечения рака молочной железы из-за его антиэстрогенной активности в отношении ткани молочной железы [41]. Однако тамоксифен также обладает слабым проэстрогенным эффектом в отношении эндометрия. Цитогенетические исследования показали, что клетки стромы полипов эндометрия содержат хромосомные перестройки (6p21), затрагивающие ген *HMGIY*, который также модифицирован при других доброкачественных мезенхимальных опухолях [42].

Гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия — частая причина аномального маточного кровотечения, характеризуется усиленной по сравнению со стромой пролиферацией желез эндометрия, приводящей к увеличению соотношения железа/строма по сравнению с эндометрием в фазе пролиферации. Гиперплазия эндометрия заслуживает особого внимания, поскольку ассоциируется с развитием карциномы эндометрия. Результаты клинико-патологоанатомических и эпидемиологических исследований подтверждают злокачественный потенциал гиперплазии эндометрия, а также концепцию трансформации некоторых пролиферативных железистых поражений в аденокарциному [43]. Молекулярные исследования также подтверждают эту связь, поскольку гиперплазия эндометрия и карцинома эндометрия имеют одинаковые специфические молекулярно-генетические нарушения.

Гиперплазия эндометрия вызвана *длительной стимуляцией эндометрия эстрогенами*, которая наблюдается при ановуляторных циклах, повышении выделения эндогенных эстрогенов или на фоне приема экзогенных эстрогенов. Гиперплазия наблюдается при ожирении, менопаузе, синдроме поликистозных яичников (включая синдром Штейна–Левенталя), гормонально активной гранулезоклеточной опухоли яичника, избыточной кортикальной функции (*кортикально-стромальной гиперплазии яичников*) и продолжительном лечении эстрогенами (эстрогензаместительной терапии). Считается, что все эти факторы играют определенную роль в развитии аденокарцином эндометрия (*см.* далее).

Частым генетическим нарушением, обнаруживаемым в подавляющем большинстве гиперплазий эндометрия и патогенетически связанных с ними аденокарцином эндометрия, является *инактивация гена-супрессора опухолей PTEN* [44]. *PTEN* расположен на хромосоме 10q23.3 и кодирует синтез двуспецифичной фосфатазы, обладающей способностью дефосфорилировать как молекулы липидов, так и молекулы белков. Ее главной функцией в онкогенезе является дефосфорилирование фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата (PIP_3), который блокирует фосфорилирование AKT, центрального фактора фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K) пути регуляции роста клетки. При инактивации PTEN фосфорилирование AKT усиливается, что стимулирует синтез белков и клеточную пролиферацию, а также подавляет апоптоз. Мутации *PTEN* обнаруживаются более чем в 20% гиперплазий эндометрия (как с атипией, так и без нее), а также в 30–80% эндометриоидных карцином, указывая на то, что нарушения в *PTEN* происходят на относительно ранних стадиях онкогенеза эндометрия [45, 46]. Среди пациенток с синдромом Каудена, который вызывают зародышевые мутации гена *PTEN*, отмечается высокая заболеваемость карциномой эндометрия. Ген *PTEN* играет ключевую роль в развитии гиперплазии и карциномы эндометрия, однако механизм, посредством которого утрата функции *PTEN* приводит к развитию опухолей эндометрия, изучен недостаточно. Было показано, что утрата функции *PTEN* активирует AKT и может сопровождаться фосфорилированием эстрогенового рецептора в лиганд- или эстроген-независимом механизме [47], т.е. утрата функции *PTEN* может активировать пути, которые в норме активируют эстрогены.

Морфология. По структуре и цитологическим признакам гиперплазию эндометрия подразделяют на 4 основные категории.

Простая гиперплазия эндометрия без атипии, также известная как *кистозная* или *слабовыраженная дисплазия*, характеризуется наличием желез различных размеров и формы, часть которых кистозно расширена. Отмечается умеренное увеличение соотношения железа/строма. Характер роста эпителия и его цитологические особенности сходны с таковыми в фазе пролиферации эндометрия, хотя количество митозов незначительно (рис. 22.26А). Такие поражения редко трансформируются в аденокарциному (≈ 1%) и в основном представляют собой реакцию эндометрия на постоянную стимуляцию эстрогенами. При прекращении эстрогенной стимуляции простая гиперплазия эндометрия может переходить в кистозную атрофию.

Простая гиперплазия эндометрия с атипией наблюдается редко. По структуре она напоминает простую гиперплазию эндометрия, но присутствуют цитологические признаки атипии железистого эпителия в виде утраты клеточной полярности и везикулярных ядер с выраженными ядрышками. Эпителий желез становится округлым и утрачивает нормальную перпендикулярную ориентацию по отношению к базальной мембране. В ≈ 8% случаев такие поражения трансформируются в аденокарциному.

Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется увеличением количества и размера желез эндометрия, их тесным расположением и ветвлением. Железы обычно располагаются «спина к спине», количество разделяющей их стромы минимально, а фигуры митоза многочисленны (*см.* рис. 22.26Б). Однако железы не сливаются друг с другом, а эпителиальные клетки являются цитологически нормальными. Такой тип поражения в ≈ 3% наблюдений трансформируется в аденокарциному.

Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией имеет большое морфологическое сходство с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой (*см.* далее). Провести дифференциальную диагностику между комплексной гиперплазией эндоме-

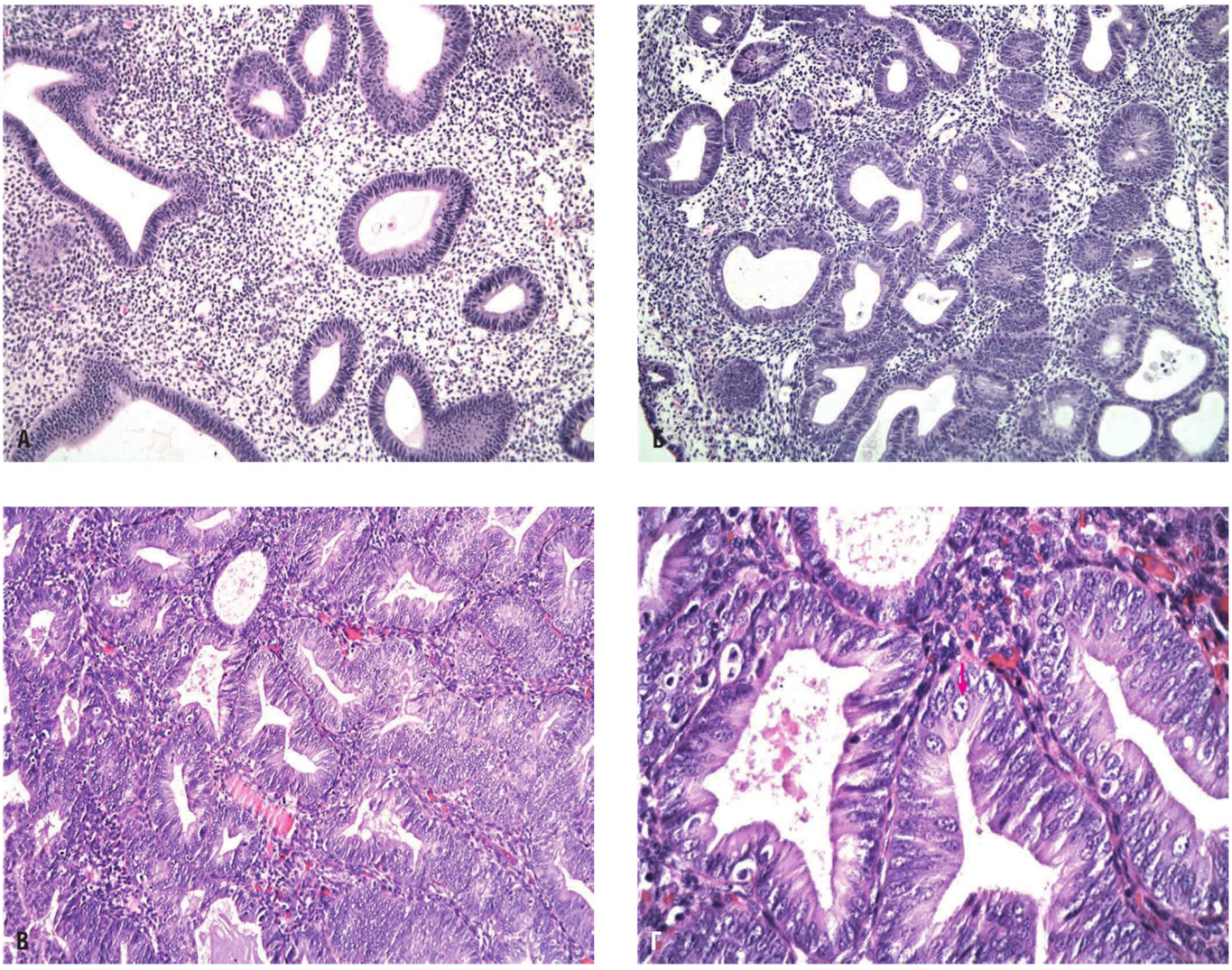


РИС. 22.26 **(А)** Простая гиперплазия эндометрия без атипии, с изменениями структуры, включая небольшую скученность желез и их кистозное расширение. **(Б)** Комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется высокой скученностью желез с расположением их «спина к спине» в некоторых участках, а также признаками пролиферации эндометрия. **(В)** Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией по структуре сходна с комплексной гиперплазией без атипии, однако с типичными цитологическими изменениями. **(Г)** При большом увеличении в комплексной гиперплазии эндометрия с атипией определяются округлые везикулярные ядра с хорошо выраженными ядрышками (*стрелка*).

трия с атипией и раком часто бывает затруднительно без гистерэктомии (*см.* рис. 22.26В, Г) [48]. Установлено, что у 23–48% женщин с диагнозом «комплексная гиперплазия эндометрия с атипией» после гистерэктомии, выполненной через короткий промежуток времени после биопсии или выскабливания матки, в препаратах выявляется аденокарцинома [49]. В одном исследовании, в котором пациентки с комплексной гиперплазией эндометрия с атипией получали терапию только гестагенами, в 50% случаев заболевание стабилизировалось, в 25% — произошел рецидив, а в 25% случаев произошла трансформация в аденокарциному [50]. В настоящее время при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией выполняют гистерэктомию, только у молодых женщин проводят пробную терапию гестагенами с последующим наблюдением. В случае отсутствия регрессии матку обычно удаляют.

К трудноклассифицируемым гиперплазиям эндометрия относят комплексные поражения без атипии (редко), а также гиперплазии с нарушениями клеточной дифференцировки (метаплазией) в виде плоскоклеточных, реснитчато-клеточных и муцинозных изменений эпителия. Последние могут быть следствием нарушения эпителиально-стромальных взаимодействий, в результате которых дифференцировка клеток базального слоя эндометрия происходит различным образом [51].

Из-за вариабельности клеточного роста и дифференцировки интерпретация гиперплазий эндометрия может быть весьма субъективной. Любая оценка гиперплазии также должна включать указание на степень атипии эпителия в понятной клиницистам форме, поскольку это имеет большое значение для выбора терапии: в одном случае это может быть циклическое лечение гестагенами, в другом — длительная терапия высокими дозами гестагенов и/или гистерэктомия.

Опухоли эндометрия

КАРЦИНОМА

Карцинома эндометрия — самая частая инвазивная злокачественная опухоль женских половых органов. Составляет ≈ 7% всех злокачественных опухолей у женщин, исключая злокачественные опухоли кожи. Некоторое время тому назад рак эндометрия встречался реже, чем рак шейки матки, однако раннее выявление и лечение SIL шейки матки, а также увеличение частоты карциномы эндометрия у молодых женщин поменяли это соотношение. В настоящее время ежегодно регистрируют 39 тыс. новых случаев рака эндометрия и только 11 тыс. новых случаев инвазивного рака шейки матки. Раком эндометрия страдают главным образом женщины в постменопаузе, однако, поскольку рак эндометрия в этом периоде обычно вызывает аномальное маточное кровотечение, становятся возможными его ранняя диагностика и лечение.

Молекулярный патогенез. Карцинома эндометрия редко возникает у женщин моложе 40 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 55–65 лет. На основании клинико-патологоанатомических и молекулярных данных карциномы эндометрия подразделяют на два типа — тип I и тип II (табл. 22.5) [52]. Поскольку они имеют различный патогенез, то будут рассмотрены по отдельности.

Карцинома эндометрия типа I. Самый распространенный тип рака эндометрия (более 80% всех наблюдений). Большинство карцином эндометрия типа I высокодифференцированные и структурно напоминают эндометриальные железы в фазе пролиферации. Карциномы эндометрия типа I называют *эндометриоидными карциномами*. Как указано ранее, они обычно развиваются на фоне гиперплазии эндометрия и ассоциируются с: (1) ожирением; (2) СД (нарушение толерантности к глюкозе обнаруживается более чем в 60% наблюдений); (3) гипертензией; (4) бесплодием (женщины с раком эндометрия обычно никогда не рожали, в анамнезе у них есть указание на функциональные нарушения менструального цикла, в т.ч. ановуляторные циклы); (5) избыточной стимуляцией эстрогенами. В ходе молекулярных исследований получены новые доказательства того, что гиперплазия эндометрия предшествует эндометриоидной карциноме (рис. 22.27) [53].

ТАБЛИЦА 22.5 Признаки эндометриоидных карцином типов I и II

Признаки	Тип I	Тип II
Возраст	55–65 лет	65–75 лет
Клиническое состояние	Избыточная стимуляция эстрогенами Ожирение Гипертензия Сахарный диабет	Атрофия эндометрия Астеническое телосложение
Морфология	Эндометриоидная опухоль	Серозная опухоль Светлоклеточная опухоль Злокачественная смешанная мюллеровская опухоль
Предшествующие поражения	Гиперплазия	Интраэпителиальная карцинома эндометрия
Молекулярно-генетические нарушения	*PTEN* *PIK3CA* *KRAS* Микросателлитная нестабильность β-*катенин* *p53*	*p53* Анеуплоидия *PIK3CA*
Поведение	Медленное развитие Лимфогенное метастазирование	Агрессивное течение Интраперитонеальное и лимфогенное метастазирование

В 30–80% эндометриоидных карцином и в ≈ 20% гиперплазий эндометрия (как с атипией, так и без нее) обнаруживаются мутации гена-супрессора опухолей *PTEN*. Когда комплексная гиперплазия эндометрия с атипией сочеталась с карциномой, в каждом из этих компонентов определялись сходные мутации *PTEN*

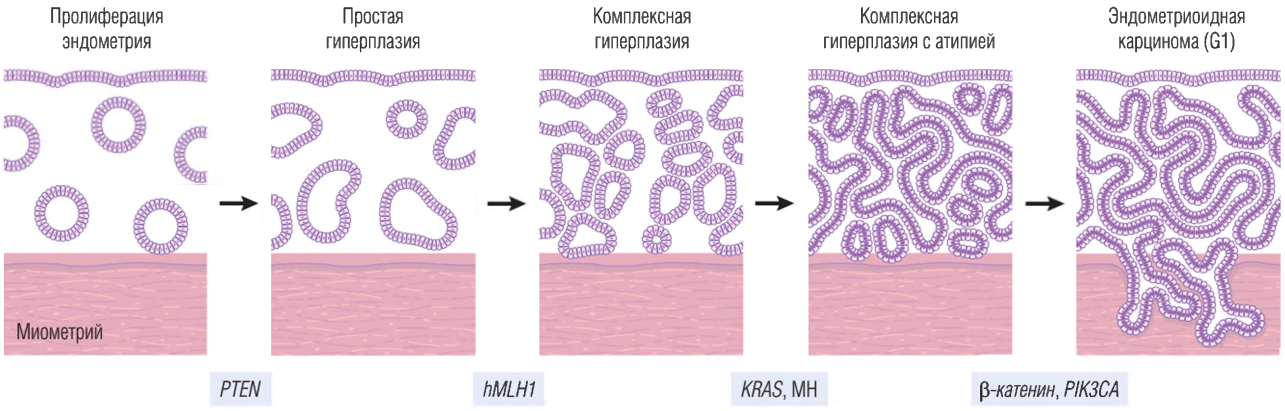


РИС. 22.27 Развитие карциномы эндометрия типа I на фоне гиперплазии эндометрия. Показаны самые частые молекулярно-генетические нарушения, характерные для различных стадий заболевания. МН — микросателлитная нестабильность.

[54]. Эти данные подтверждают тот факт, что комплексная гиперплазия эндометрия с атипией является предшественником злокачественной опухоли, а также указывают на то, что мутации *PTEN* возникают до инвазии. Недавно было показано, что в ≈ 39% эндометриоидных карцином присутствуют мутации *PIK3CA* (обнаруживаются в опухолях как с мутацией *PTEN*, так и без нее) [55]. PIK3CA является каталитической субъединицей PI3K — липидной киназы, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол дифосфат (PIP_2) до трифосфата (PIP_3), являясь антагонистом *PTEN*. Однако в отличие от мутаций *PTEN* мутации *PIK3CA* редко возникают при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, указывая на то, что мутации *PIK3CA* играют в инвазии определенную роль [56].

Другие молекулярные изменения, часто наблюдаемые при карциноме типа I, включают микросателлитную нестабильность и мутации онкогенов *KRAS* и β-катенина. Микросателлитная нестабильность отмечается в ≈ 20% спорадических опухолей эндометрия и в опухолях эндометрия у женщин из семей с наследственным неполипозным раком толстой кишки (*см.* главу 17).

В карциномах, связанных с наследственным неполипозным раком толстой кишки, микросателлитная нестабильность вызвана зародышевыми мутациями. В спорадических эндометриоидных карциномах микросателлитная нестабильность чаще всего возникает вследствие эпигенетического сайленсинга (подавления экспрессии гена) одного из репарационных генов ошибочно спаренных оснований ДНК через гиперметилирование промотора. Мутации *KRAS* обнаруживаются в ≈ 25% наблюдений эндометриоидных карцином и значительно реже — в наблюдениях комплексной гиперплазии эндометрия с атипией. Описанные молекулярно-генетические нарушения почти никогда не выявляют в карциномах типа II. Одним из генов, повреждение которого наблюдается в обоих типах опухолей, является ген *p53*. В низкодифференцированных эндометриоидных карциномах частота мутаций *p53* достигает 50%, но в высокодифференцированных опухолях и при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией мутации этого гена отсутствуют. Предполагается, что мутации *p53* являются поздним событием в патогенезе эндометриоидной карциномы, в отличие от серозных карцином эндометрия (*см.* далее).

Морфология. При макроскопическом исследовании карцинома эндометрия может иметь вид ограниченного полиповидного образования или диффузной опухоли, поражающей всю поверхность эндометрия (рис. 22.28А). Распространение опухоли происходит обычно путем прямой инвазии в миометрий, иногда с переходом на околоматочные структуры. Распространение опухоли на широкие связки матки может привести к появлению пальпируемого образования. Со временем возможно распространение опухоли в регионарные лимфатические узлы, а на поздних стадиях опухоль может метастазировать в легкие, печень, кости и другие органы.

При гистологическом исследовании большинство карцином эндометрия (≈ 85%) являются *эндометриоидными аденокарциномами*, характеризующимися наличием псевдожелезистых структур, напоминающих нормальный эпителий эндометрия. Для оценки степени дифференцировки эндометриоидных аденокарцином (табл. 22.6) используют трехступенчатую шкалу: высокодифференцированные (G1) (*см.* рис. 22.28Б) с преобладанием железистых структур; умеренно дифференцированные (G2) (*см.* рис. 22.28В) с наличием как железистых структур, так и солидных скоплений злокачественных клеток; низкодифференцированные (G3) (*см.* рис. 22.28Г), характеризующиеся наличием солидных пластов атипичных клеток с трудно различимыми железистыми структурами, а также выраженным ядерным полиморфизмом и высокой митотической активностью (*см.* далее).

До 20% эндометриоидных аденокарцином содержат фокусы плоскоклеточной дифференцировки. Когда плоскоклеточный эпителий присутствует в структуре высокодифференцированных аденокарцином, он гистологически может выглядеть доброкачественным. Реже умеренно дифференцированные или низкодифференцированные эндометриоидные аденокарциномы содержат явно злокачественный плоскоклеточный эпителий. Важно помнить, что современная система оценки степени дифференцировки эндометриоидных аденокарцином основана на определении соотношения площадей участков железистого и солидного строения и не учитывает участки плоскоклеточной дифференцировки.

Карциномы эндометрия типа II. Средний возраст женщин с этим типом карциномы эндометрия обычно на 10 лет больше, чем при эндометриоидной карциноме, и в отличие от нее карциномы эндометрия типа II обычно возникают на фоне атрофии эндометрия (рис. 22.29). Карциномы эндометрия типа II по определению являются низкодифференцированными (G3) и составляют ≈ 15% наблюдений карцином эндометрия. Самым частым подтипом является *серозная карцинома*, называемая так из-за сходства морфологии и биологического поведения с серозными карциномами яичников. Существуют и более редкие гистологические типы опухолей (светлоклеточная карцинома и злокачественная смешанная мюллеровская опухоль), однако их патогенез изучен мало. Самым частым генетическим дефектом, описанным при серозной карциноме эндометрия, является мутация гена-супрессора опухолей *p53*. Описаны также другие генные нарушения, но они встречаются значительно реже. Мутации *p53* присутствуют по меньшей мере в 90% серозных карцином эндометрия [57]. Большинство нарушений являются миссенс-мутациями (мутациями, которые изменяют значение кодирующей белок последовательности), приводящими к накоплению измененного белка, который можно обнаружить при иммуногистохимическом исследовании по выраженному диффузному окрашиванию ядер опухолевых клеток (рис. 22.30Б, Г).

Серозной карциноме предшествует интраэпителиальная карцинома эндометрия, которая представлена идентичными клетками, но без признаков инвазии в строму. Мутации *p53* обнаруживаются в ≈ 75% таких поражений, т.е. именно мутации *p53* являются ранним фактором в развитии серозной карциномы эндоме-

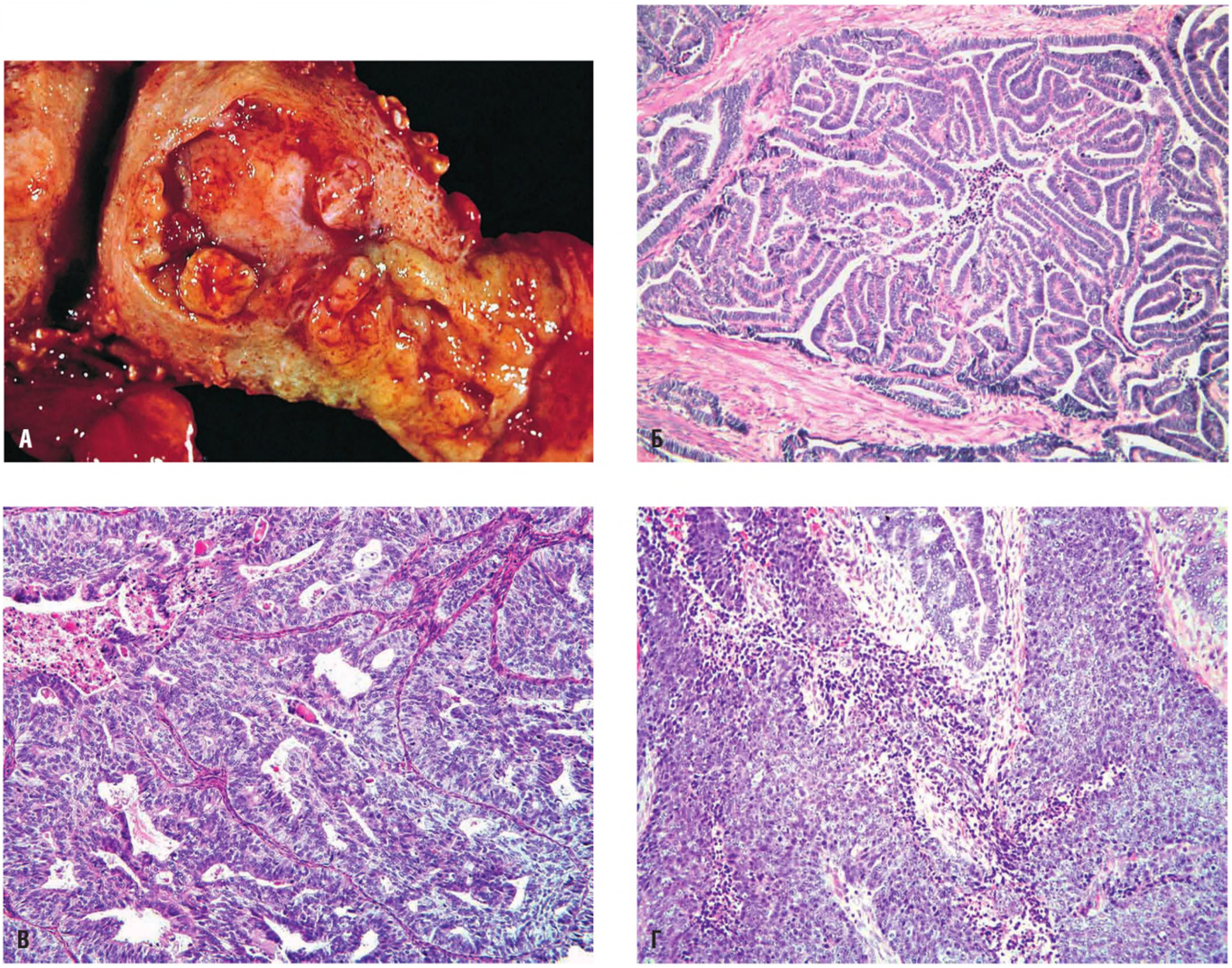


РИС. 22.28 Карцинома эндометрия типа I. **(А)** Аденокарцинома эндометрия — грибовидное образование в области дна матки. **(Б)** Высокодифференцированная (G1) эндометриоидная аденокарцинома с сохранной железистой структурой, но отсутствующей промежуточной стромой, что отличает ее от гиперплазии эндометрия. **(В)** Умеренно дифференцированная (G2) эндометриоидная аденокарцинома, в которой железистые структуры чередуются с участками солидного строения. **(Г)** Низкодифференцированная (G3) эндометриоидная аденокарцинома преимущественно солидного строения.

ТАБЛИЦА 22.6 Степень дифференцировки эндометриоидных аденокарцином

Степень	Критерии
G1	Высокодифференцированная, содержащая менее 5% солидных участков
G2	Умеренно дифференцированная, с частичным солидным ростом (менее 50%)
G3	Низкодифференцированная, с преимущественно солидным ростом (более 50%)

трия. Таким образом, серозная карцинома эндометрия, вероятно развиваясь из опухоли поверхностного эпителия, распространяется в прилегающие железистые структуры, а позднее прорастает в строму эндометрия. Неблагоприятный прогноз при этой карциноме обусловлен склонностью опухолевых клеток к слущиванию с последующим распространением через маточные трубы и имплантацией на поверхности брюшины подобно аналогичным опухолям яичников. К моменту постановки диагноза «серозная карцинома эндометрия» опухоль часто уже вышла за пределы матки.

Морфология. Как правило, серозные карциномы эндометрия развиваются в маленьких атрофичных матках и нередко представляют собой крупное массивное образование, глубоко врастающее в миометрий. Предшествующее поражение — интраэпителиальная карцинома эндометрия, представленная злокачественными клетками, сходными с таковыми в серозной карциноме, но не проникающими в строму (*см.* рис. 22.30А, Б). Инвазивные поражения в некоторых случаях имеют папиллярный тип роста и состоят из клеток с выраженными признаками атипии, включая высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, атипичные фигуры митоза, гетерохромазию и хорошо выраженные ядрышки (*см.* рис. 22.30В, Г). Однако инвазивные поражения также могут иметь преимущественно железистый тип

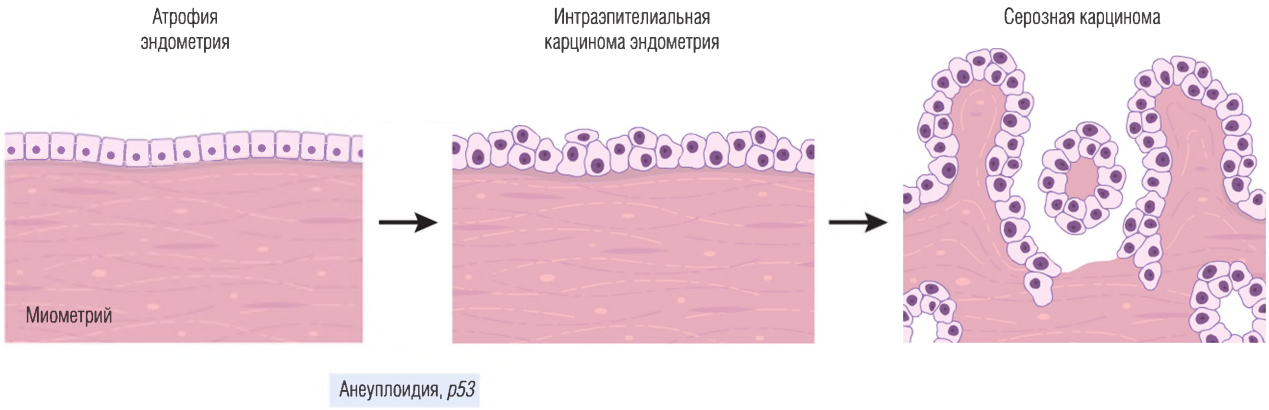


РИС. 22.29 Развитие карциномы эндометрия типа II.

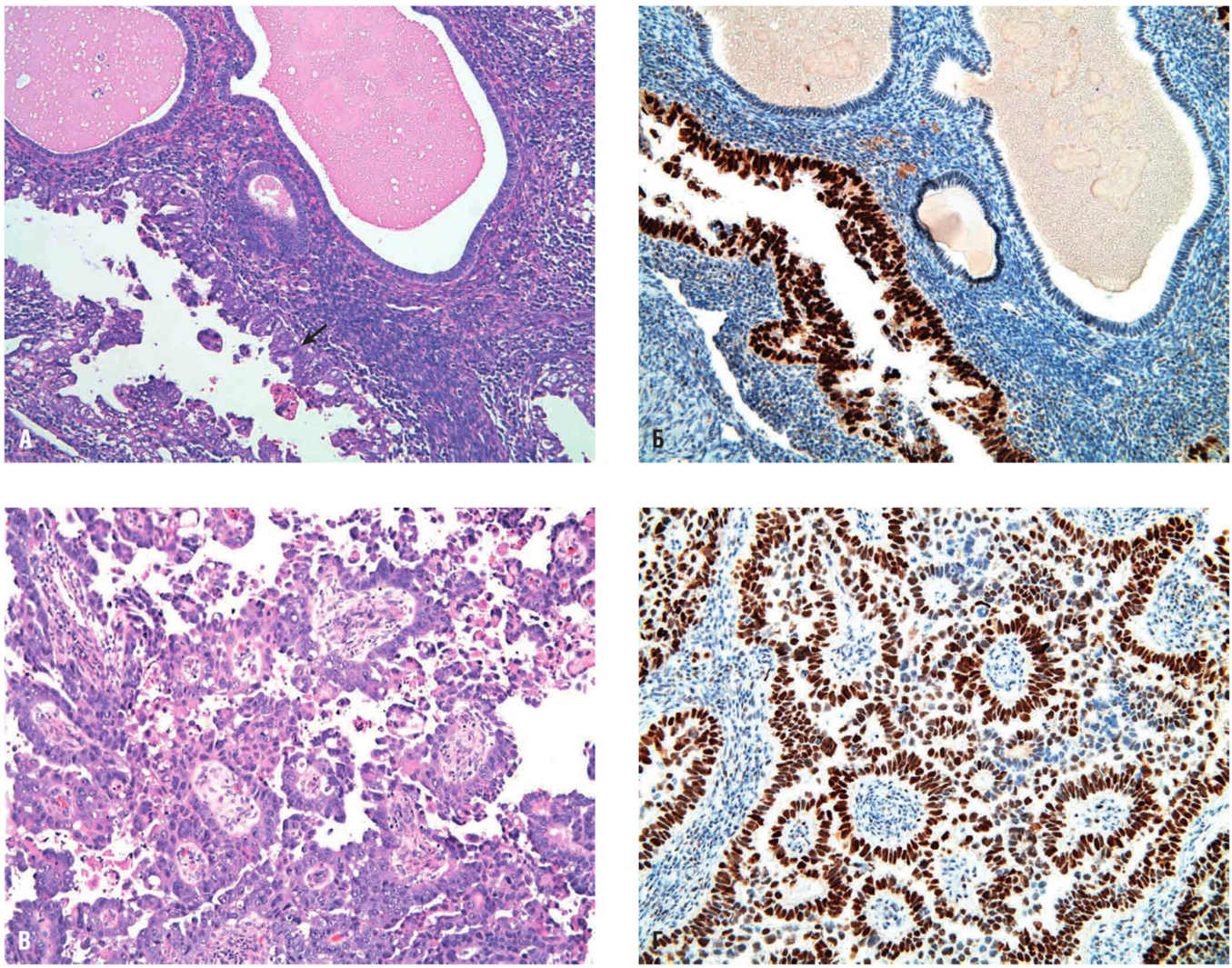


РИС. 22.30 Карцинома эндометрия типа II. **(А)** Интраэпителиальная карцинома эндометрия, предшествующая серозной карциноме, представлена злокачественными клетками (*стрелка*) с морфологическими признаками клеток серозной карциномы, выстилающими железы эндометрия, без признаков инвазии в строму. **(Б)** Диффузная экспрессия p53 при иммуногистохимическом исследовании интраэпителиальной карциномы эндометрия. **(В)** Серозная карцинома эндометрия (папиллярный тип роста) представлена злокачественными клетками с выраженной цитологической атипией, включая высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, атипичные фигуры митоза и гиперхромазию ядер. **(Г)** В серозной карциноме эндометрия, как и в интраэпителиальной карциноме эндометрия, отмечается накопление белка p53 в ядрах опухолевых клеток.

роста, но с выраженной цитологической атипией в отличие от эндометриоидной карциномы. Все карциномы эндометрия типа II независимо от гистологического строения являются низкодифференцированными (G3). Серозные карциномы эндометрия, несмотря на относительно поверхностное его вовлечение, могут сопровождаться обширным поражением брюшины, что указывает на их распространение по альтернативным путям (через маточные трубы или лимфатические сосуды), а не путем прямой инвазии.

Течение заболевания. В настоящее время отсутствуют доступные скрининговые исследования карциномы эндометрия. Рак эндометрия в течение некоторого периода времени может развиваться бессимптомно, но обычно он вызывает нерегулярные маточные кровотечения (или они появляются в периоде постменопаузы) с выраженными белями. На ранних стадиях развития карциномы матка может быть не увеличена. Диагноз «рак эндометрия» ставят после гистологического исследования материала, полученного при биопсии или выскабливании.

Прогноз в большей степени зависит от клинической стадии опухоли, на которой она выявлена, степени дифференцировки и типа опухоли. В США в большинстве случаев (≈ 80%) эти опухоли выявляют на стадии I и они являются высокодифференцированными или умеренно дифференцированными эндометриоидными аденокарциномами. При стадии I и степени дифференцировки G1 или G2 хирургическое лечение или его комбинация с лучевой терапией обеспечивают 5-летнюю выживаемость в ≈ 90% случаев. Этот показатель снижается до 75% при карциноме эндометрия стадии I и степени дифференцировки G3 и до 50% или ниже при стадиях II и III.

Серозная карцинома эндометрия имеет склонность к распространению за пределы матки (по лимфатическим сосудам или маточным трубам), даже когда она ограничена эндометрием или его поверхностным эпителием. В целом менее 50% пациенток с серозной карциномой эндометрия живут 3 года после постановки диагноза, и только 35% — более 5 лет. Если при цитологическом исследовании смывов с брюшины или гистологическом исследовании придатков признаки опухолевого поражения отсутствуют, 5-летняя выживаемость при стадии I достигает 80–85% [58]. Преимущество профилактической лучевой или химиотерапии на ранних стадиях заболевания не доказано [59, 60].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ СМЕШАННЫЕ МЮЛЛЕРОВСКИЕ ОПУХОЛИ

Злокачественные смешанные мюллеровские опухоли (ранее их называли *карциносаркомами*) представляют собой аденокарциномы эндометрия со злокачественными изменениями стромы [61]. При этих опухолях строма дифференцируется в различные злокачественные мезодермальные структуры, включая мышечные, хрящевые и даже костные. Эпителиальный и стромальный компоненты развиваются из одних и тех же клеток, что подтверждается данными иммуногистохимических и молекулярных исследований [62].

Результаты молекулярных и клинико-патологоанатомических исследований указывают на то, что в подавляющем большинстве случаев такие опухоли являются аденокарциномами с саркоматозной дифференцировкой. Механизмы саркоматозной трансформации неизвестны. Злокачественные смешанные мюллеровские опухоли развиваются у женщин в постменопаузе и проявляются маточным кровотечением.

Морфология. При макроскопическом исследовании злокачественные смешанные мюллеровские опухоли имеют более мясистый вид, чем аденокарциномы, могут быть массивными и полиповидными, иногда даже выступают через зев шейки матки. При гистологическом исследовании опухоль представляет собой участки аденокарциномы (эндометриоидной, серозной или светлоклеточной), расположенные среди злокачественных мезенхимальных (саркоматозных) структур (рис. 22.31А). Иногда опухоль представлена разобщенными

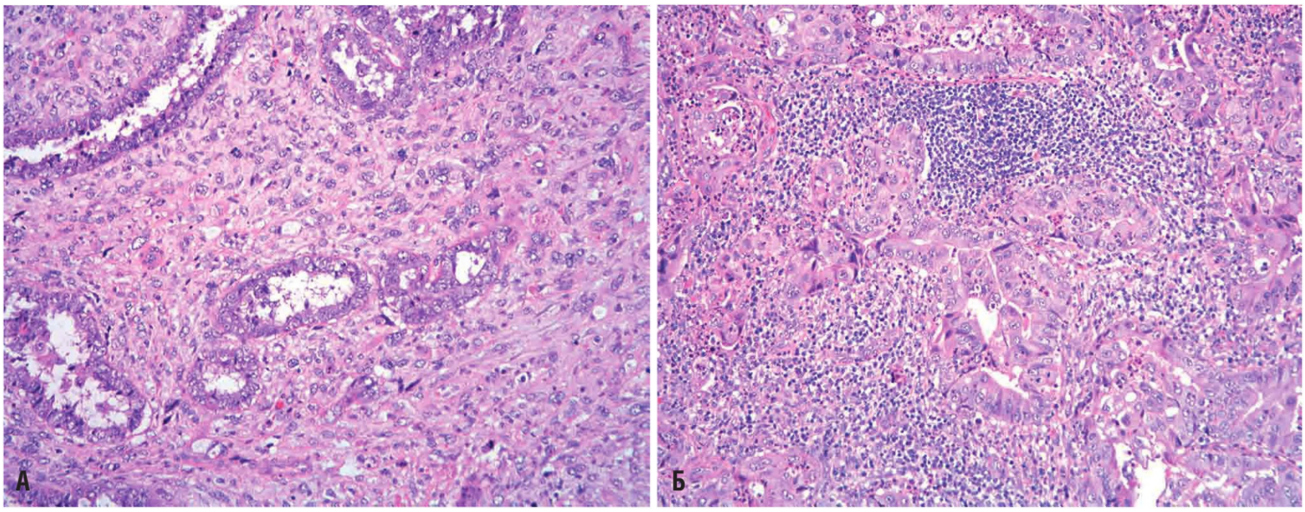


РИС. 22.31 **(А)** Злокачественная смешанная мюллеровская опухоль с наличием эпителиального и стромального компонентов. **(Б)** Метастаз злокачественной смешанной мюллеровской опухоли в лимфатическом узле представлен только эпителиальным компонентом, что типично для данной опухоли.

ТАБЛИЦА 22.7 Стадирование аденокарцином эндометрия типов I и II и злокачественных смешанных мюллеровских опухолей

Стадия	Критерии
I	Ограничена непосредственно телом матки
II	Поражает тело и шейку матки
III	Распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза
IV	Распространяется за пределы малого таза либо вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки

эпителиальными и мезенхимальными компонентами. Мезенхимальные структуры могут также имитировать внематочные ткани (например, поперечнополосатые мышцы, хрящи, жировую ткань или кость). Метастазы обычно содержат только эпителиальный компонент (*см.* рис. 22.31Б).

Исход злокачественной смешанной мюллеровской опухоли определяется главным образом глубиной инвазии в стенку матки и стадией заболевания. Как и при классической карциноме эндометрия, на прогноз влияют степень дифференцировки и тип злокачественного эпителиального компонента. Наихудший прогноз — при серозной дифференцировке. Такие опухоли являются высокозлокачественными: 5-летняя выживаемость составляет 25–30% [61].

Стадирование аденокарцином эндометрия типов I и II и злокачественных смешанных мюллеровских опухолей представлено в табл. 22.7.

ОПУХОЛИ ЭНДОМЕТРИЯ СО СТРОМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ

Эти относительно редкие опухоли матки составляют менее 5% всех злокачественных новообразований эндометрия. Одна группа представлена стромальными опухолями с наличием доброкачественных желез (*аденосаркомы*), другая — исключительно стромальными опухолями, от доброкачественных (*стромальный узелок*) до злокачественных (*стромальная саркома*).

Аденосаркомы

Обычно аденосаркомы эндометрия имеют вид крупных полиповидных образований на широком основании, которые могут выпячиваться через наружный зев шейки матки. Диагноз основан на обнаружении злокачественной стромы, среди которой располагаются доброкачественные, но имеющие неправильную форму эндометриальные железы. Эти опухоли чаще всего наблюдаются в возрасте 30–50 лет. Аденосаркомы обладают низкой степенью злокачественности, рецидивируют в 25% случаев и практически всегда ограничены малым тазом [63]. Крайне важно отличать эти опухоли от крупных доброкачественных полипов эндометрия, поскольку при аденосаркоме обычно выполняют овариэктомию, т.к. они чувствительны к эстрогенам.

Стромальные опухоли

Стромальные опухоли могут быть высоко- или низкодифференцированными. Их подразделяют на 2 группы: (1) стромальные узелки (доброкачественные стромальные опухоли); (2) стромальные саркомы (злокачественные стромальные опухоли).

Морфология. *Стромальный узелок* представляет собой четко отграниченное скопление стромальных клеток эндометрия в миометрии, которое не инфильтрирует миометрий и почти не имеет клинического значения. *Стромальная саркома* состоит из опухолевой стромы эндометрия, лежащей между пучками мышечных клеток миометрия, и отличается от стромальных узелков диффузной инфильтрацией миометрия или инвазией в лимфатические сосуды (ранее этот феномен называли *эндолимфатическим стромальным миозом*).

Около 50% стромальных сарком рецидивируют: от 36% (стадия I) до более чем 80% (стадия III/IV). Ни митотический индекс, ни степень атипии клеток не являются факторами прогноза рецидива заболевания [64]. Отдаленные метастазы могут развиться спустя десятилетия после диагностики, при этом летальный исход от метастатического поражения наступает в ≈ 15% наблюдений. Средняя 5-летняя выживаемость составляет 50%.

В стромальных саркомах присутствует типичная хромосомная транслокация t(7;17)(p15;q21), приводящая к слиянию генов *JAZF1* и *JJAZ1* с образованием гибридного транскрипта, обладающего антиапоптотическими свойствами [65]. Интересно, что даже нормальные клетки стромы эндометрия экспрессируют такой гибридный ген, образующийся, однако, не в результате транслокации, а в результате сшивки матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Оказывается, что ген, обеспечивающий выживание клеток в нормальном эндометрии, при определенных условиях становится опухолевым.

Опухоли миометрия

ЛЕЙОМИОМЫ

Лейомиомы матки (часто называемые *фиброидами*) являются, вероятно, самым частым типом новообразований у женщин. Это доброкачественные опухоли из гладкомышечной ткани, которые могут быть как одиночными, так и множественными (чаще). Большинство лейомиом имеют нормальный кариотип, но в ≈ 40% из них определяются простые хромосомные нарушения. Определено несколько цитогенетических подгрупп этих образований в зависимости от типа хромосомного нарушения: сбалансированная транслокация 12-й и 14-й хромосом — t(12;14)(q14–q15;q23–q24), частичные делеции длинного плеча 7-й хромосомы, т.е. делеция (7)(q22–q32), трисомия по 12-й хромосоме и перестройки 6p, 3q и 10q. Перестройки 12q14 и 6p затрагивают гены *HMGIC* и *HMGIY* соответственно, которые также влияют на развитие других доброкачественных опухолей. Оба гена кодируют близко-

родственные ДНК-связывающие факторы, которые регулируют структуру хроматина [66, 67].

Морфология. Лейомиомы являются четко очерченными, отдельно расположенными округлыми опухолями серовато-белого цвета и плотной консистенции, размер которых варьирует от мелких и трудно различимых узелков до массивных образований, заполняющих всю полость малого таза. За небольшим исключением, лейомиомы развиваются в миометрии тела матки. Редко они располагаются в связках матки, нижнем маточном сегменте или шейке матки. Опухоли могут локализоваться в толще миометрия (интрамуральные), непосредственно под эндометрием (подслизистые, или субмукозные) (рис. 22.32А; *см. также* рис. 22.23Г) или под серозной оболочкой матки (субсерозные).

Характерный завитой вид гладкомышечных волокон на разрезе опухоли обычно делает ее легко распознаваемой при макроскопическом исследовании. В крупных опухолях могут быть участки размягчения желто-коричневого или красного цвета (*красная дегенерация*).

Гистологически лейомиома состоит из завитых пучков гладкомышечных клеток, напоминающих по структуре обычный миометрий (*см.* рис. 22.32Б). Гладкомышечные клетки мономорфны, их ядра имеют характерную овальную форму, на концах клеток определяются длинные тонкие биполярные цитоплазматические отростки. Фигуры митоза встречают редко. К доброкачественным вариантам лейомиомы относятся атипичные, причудливые (симпластические) опухоли, характеризующиеся ядерной атипией и наличием гигантских клеток, а также ячеистые лейомиомы. Важно отметить, что оба варианта имеют низкий митотический индекс. *Доброкачественная метастазирующая лейомиома* (крайне редкий вариант) представляет собой опухоль, клетки которой проникают в сосуды и распространяются в другие ткани и органы, чаще всего в легкие. *Диссеминированный лейомиоматоз брюшины* проявляется множественными мелкими узелками на брюшине. Оба заболевания считаются доброкачественными.

Лейомиомы матки, даже очень крупные, могут быть бессимптомными. Обычно лейомиомы матки манифестируют аномальным маточным кровотечением, сдавлением мочевого пузыря (проявляется учащенным мочеиспусканием), внезапной болью в матке в результате нарушения кровоснабжения опухоли и бесплодием. Лейомиомы у беременных женщин повышают риск самопроизвольных абортов, неправильного положения плода, нарушений сократительной способности матки во время родов и послеродовых кровотечений. Злокачественная трансформация лейомиомы в лейомиосаркому наблюдается крайне редко.

ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ

Эти редкие злокачественные опухоли развиваются *de novo* из миометрия или эндометриальных стромальных клеток-предшественников. В отличие от лейомиом лейомиосаркомы имеют сложный, очень вариабельный кариотип, в котором часто определяются делеции [68].

Морфология. Лейомиосаркомы могут быть объемным, мясистой консистенции образованием, инвазирующим стенку матки, или полиповидным образованием, выступающим в просвет матки (рис. 22.33А). При гистологическом исследовании лейомиосаркомы варьируют по степени атипии от высокодифференцированных до анапластических, плеоморфных образований (*см.* рис.

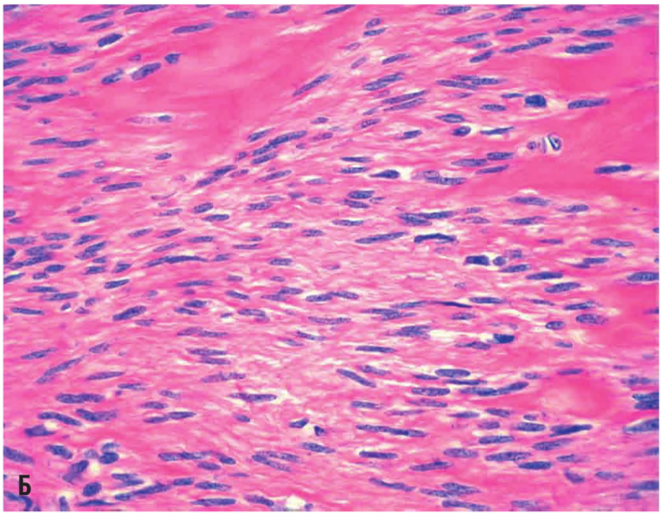
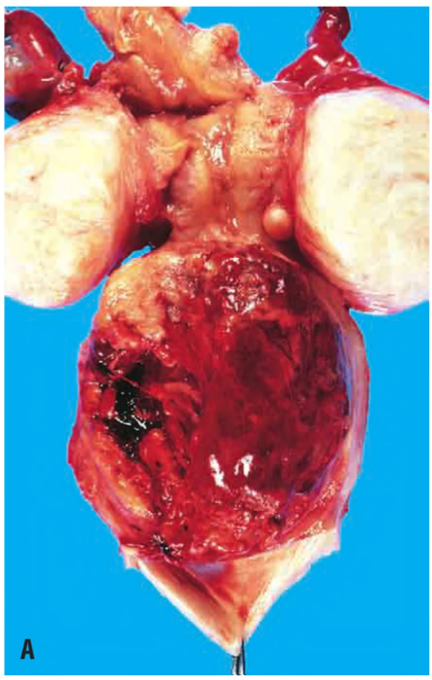


РИС. 22.32 **(А)** Лейомиомы миометрия. Вскрытая матка с множественными подслизистыми (выступающими в полость матки), интрамуральными и субсерозными опухолевыми узлами плотной консистенции и беловатого цвета на разрезе. **(Б)** Лейомиома из хорошо дифференцированных гладкомышечных клеток правильной веретенообразной формы, с участками гиалиноза.



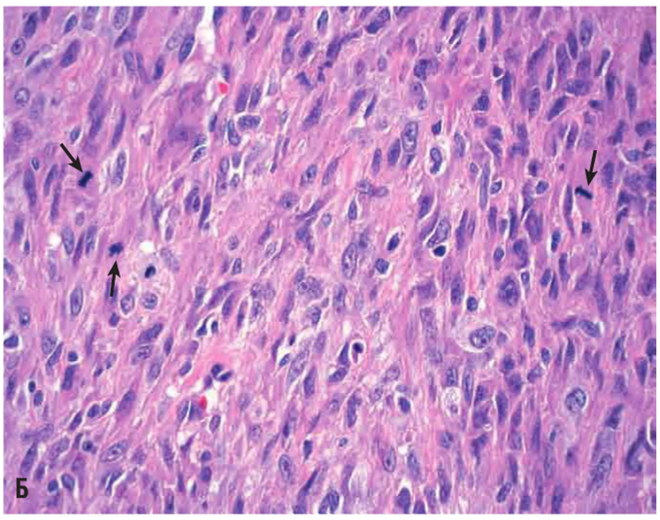


РИС. 22.33 Лейомиосаркома. **(А)** Крупная геморрагического вида опухоль (лейомиосаркома) растягивает нижнюю часть тела матки, а по ее бокам видны две лейомиомы. **(Б)** Опухолевые клетки различного размера, с гиперхромными ядрами и многочисленными фигурами митоза (*стрелки*).

22.33Б). От лейомиом их отличают ядерная атипия, высокий митотический индекс и наличие очагов некроза. Наличие 10 и более фигур митоза в 10 полях зрения при большом увеличении (×400) указывает на злокачественный характер образования, особенно в сочетании с цитологической атипией и/или очагами некроза. Достаточным основанием диагноза «лейомиосаркома» является обнаружение в опухоли ядерной атипии или крупных (эпителиоидных) клеток, а также 5 фигур митоза в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (×400) [69]. Митотически активные лейомиомы могут быть у молодых или беременных женщин, в таких случаях диагноз следует ставить очень осторожно. В тех случаях, когда опухоли гладких мышц классифицировать не удается, их обозначают как «опухоли гладких мышц с неопределенным злокачественным потенциалом» [69].

Лейомиосаркомы с одинаковой частотой наблюдаются как до, так и после менопаузы. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. Эти опухоли имеют тенденцию к рецидивам после резекции, более 50% гематогенно метастазируют в легкие, кости и головной мозг. Также наблюдается диссеминация опухоли в брюшную полость. 5-летняя выживаемость составляет ≈ 40%. Высокодифференцированные новообразования имеют лучший прогноз по сравнению с анапластическими, при которых 5-летняя выживаемость варьирует от 10 до 15% [69].

МАТОЧНЫЕ ТРУБЫ

Самой частой патологией маточных труб являются инфекции, сопровождающиеся воспалительными изменениями, которые приводят к высокому риску эктопической (трубной) беременности (*см.* далее) и эндометриозу.

Воспаление

Гнойный сальпингит могут вызвать любые пиогенные микроорганизмы, нередко даже несколько. Гонококк служит причиной более 60% наблюдений гнойного сальпингита, реже возбудителем воспаления является хламидия. Такие инфекционные поражения маточных труб — часть воспалительного заболевания органов малого таза (*см.* ранее).

Туберкулезный сальпингит крайне редко наблюдается в США и составляет не более 1–2% всех форм сальпингита. Однако в странах, где туберкулез широко распространен, туберкулезный сальпингит встречается чаще и является причиной бесплодия.

Опухоли и кисты

Самыми частыми первичными новообразованиями в маточных трубах (за исключением эндометриоза) являются мелкие (0,1–2,0 см), полупрозрачные кисты,

заполненные светлой серозной жидкостью. Такие кисты называют *паратубарными кистами*.

Более крупные кисты обнаруживают у бахромчатого конца маточной трубы или в широких связках. Эти кисты называют *гидатидами Морганьи*. Предполагается, что они развиваются из остатков мюллерова протока; клиническое значение их минимально.

Опухоли маточных труб наблюдаются редко. Доброкачественные образования представлены *аденоматоидными опухолями* (*мезотелиомами*), которые развиваются субсерозно или, реже, в брыжейке маточной трубы. Эти мелкие узловые образования аналогичны аденоматоидным опухолям яичек и их придатков (*см.* главу 21).

Первичная *аденокарцинома маточных труб* — редкая злокачественная опухоль с преимущественным поражением маточной трубы и вовлечением ее слизистой оболочки. Эти опухоли выявляют при исследовании таза, а также по патологическим выделениям или кровотечению, а иногда и при цитологическом исследовании шейки матки. Хотя ≈ 50% аденокарцином маточных труб к моменту постановки диагноза имеют стадию I, ≈ 40% пациенток умирают в течение 5 лет. Более высокие стадии имеют худший прогноз [70]. Лечение обычно назначают по протоколам химиотерапии рака яичников. В последнее время аденокарциному маточных труб связывают с наличием зародышевых мутаций гена *BRCA* (*см.* далее) [71].

ЯИЧНИКИ

Самыми частыми типами новообразований в яичниках являются функциональные (доброкачественные) кисты и опухоли. Воспаление яичников (*оофорит*) наблюдается редко, но обычно сопровождает воспаление маточных труб. Очень редко возникает первичное воспаление яичников с вовлечением фолликулярного аппарата (*аутоиммунный оофорит*), которое сопровождается бесплодием. В яичниках выделяют 3 основные гистологические структуры: (1) поверхностный эпителий; (2) половые клетки; (3) клетки стромы полового тяжа. Из каждого компонента могут развиваться как неопухолевые, так и опухолевые образования (*см.* далее).

Неопухолевые и функциональные кисты

ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КИСТЫ И КИСТЫ ЖЕЛТОГО ТЕЛА

Фолликулярные кисты яичников наблюдаются настолько часто, что практически считаются нормой. Кисты образуются из неразорвавшихся граафовых пузырьков или из фолликулов, которые разорвались, но разрыв сразу закрылся.

Морфология. Фолликулярные кисты обычно бывают множественными. Диаметр их может достигать 2 см. Они заполнены прозрачной серозной жидкостью и выстланы серой блестящей оболочкой. Иногда крупные кисты (более 2 см) можно пропальпировать или выявить при УЗИ. Такие кисты могут вызывать тазовые боли. При гистологическом исследовании, если давление жидкости в просвете кисты не было слишком высоким для того, чтобы вызвать атрофию эпителия, могут определяться выстилающие внутреннюю поверхность стенки кисты гранулезные клетки. Наружные тека-клетки определяются по наличию большого количества бледной цитоплазмы (*лютеинизации*). Когда количество тека-клеток значительно увеличено (*гипертекоз*; *см.* далее), могут отмечаться повышение продукции эстрогенов и изменения эндометрия.

Кисты желтого тела (*гранулезные лютеиновые кисты*) являются нормальным состоянием яичников. Эти кисты выстланы полоской светлой желтой ткани, содержащей лютеинизированные гранулезные клетки. Иногда они разрываются с развитием локального перитонита. Выраженные признаки старого кровоизлияния и фиброз затрудняют дифференциальную диагностику кист желтого тела с эндометриоидными кистами.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И СТРОМАЛЬНЫЙ ГИПЕРТЕКОЗ

Синдром поликистозных яичников (ранее называли *синдромом Штейна–Левенталя*) наблюдается у 3–6% женщин репродуктивного возраста. Основным патологическим изменением при этом заболевании является наличие множественных фолликулярных кист, часто в сочетании с олигоменореей. У женщин с синдромом поликистозных яичников отмечаются персистирующая ановуляция, ожирение (40%), гирсутизм (50%) и признаки вирилизации (реже) [72, 73].

Морфология. Размер яичников обычно в 2 раза больше нормы, поверхность их гладкая, серовато-белая. Присутствуют субкортикальные кисты диаметром 0,5–1,5 см. При гистологическом исследовании определяется утолщенный фиброзированный поверхностный слой коры, под которым располагаются многочисленные фолликулярные кисты с гиперплазией клеток внутреннего текального слоя (*фолликулярный гипертекоз*) (рис. 22.34). Желтое тело часто отсутствует.

Причина развития синдрома поликистозных яичников остается неясной. Повышенная секреция лю-

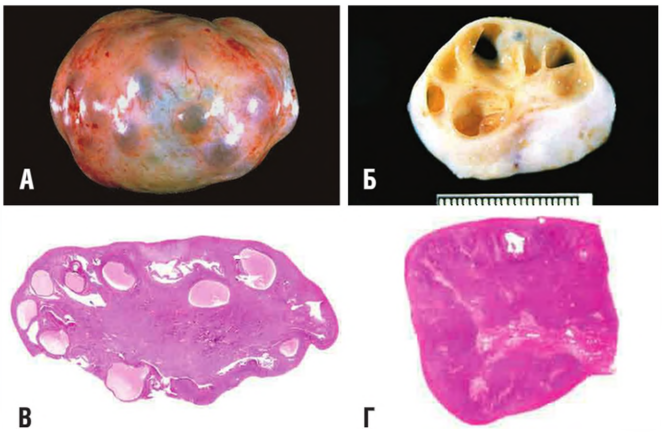


РИС. 22.34 Синдром поликистозных яичников и стромальный гипертекоз. **(А)** В коре яичника определяются многочисленные кисты с прозрачной стенкой. **(Б)** На разрезе в яичнике выявляется несколько субкортикально расположенных фолликулярных кист. **(В)** При малом увеличении микроскопа видны расширенные фолликулы. **(Г)** Стромальный гипертекоз проявляется в виде диффузной пролиферации клеток стромы, сопровождающейся симметричным увеличением яичника.

теинизирующего гормона может стимулировать тека-лютеиновые клетки фолликулов, приводя к выработке избыточного количества андростендиона, который затем превращается в эстрон. Долгие годы эти эндокринные нарушения считали проявлением первичной дисфункции яичников, поскольку после широкой клиновидной резекции яичников фертильность иногда восстанавливалась. В настоящее время считают, что при синдроме поликистозных яичников нарушается регуляция множества ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов. Современные исследователи связывают развитие синдрома поликистозных яичников, как и СД типа II, с инсулинорезистентностью, поскольку лечение инсулинорезистентности иногда приводит к восстановлению овуляции [74].

Стромальный гипертекоз, называемый также *кортикальной стромальной гиперплазией*, — это изменение стромы яичников, чаще всего наблюдаемое у женщин в постменопаузе, но также встречающееся у молодых женщин в сочетании с синдромом поликистозных яичников. Стромальный гипертекоз характеризуется равномерным увеличением яичника до 7 см, цвет его на разрезе варьирует от белого до желто-коричневого. Поражение обычно двухстороннее, при микроскопическом исследовании определяются гиперклеточная строма и признаки лютеинизации стромальных клеток, которые лежат разрозненными гнездами и имеют вакуолизированную цитоплазму. Клинические проявления и нарушения эндометрия сходны с таковыми при синдроме поликистозных яичников, хотя вирилизация может быть более выраженной [72].

Физиологическим состоянием, имитирующим упомянутые синдромы, является *тека-лютеиновая гиперплазия беременности*. В ответ на гормоны беременности (гонадотропины) происходят пролиферация тека-клеток и расширение перифолликулярной зоны. Поскольку фолликулы регрессируют, концентрическая тека-лютеиновая гиперплазия может иметь узловатый вид. Ее следует отличать от истинной лютеомы беременности (*см.* далее).

Опухоли яичников

Опухоли яичников подразделяют на *доброкачественные*, *пограничные* и *злокачественные*. Около 80% являются доброкачественными и развиваются преимущественно у женщин в возрасте 20–45 лет. Пограничные опухоли возникают в несколько более позднем возрасте, а злокачественные образования обычно наблюдаются у женщин 45–65 лет. Злокачественные опухоли яичников составляют до 3% всех злокачественных новообразований у женщин (уступают только карциномам шейки матки и эндометрия) и занимают 5-е место среди причин смерти от злокачественных опухолей у женщин в США. Поскольку большинство злокачественных опухолей яичников обнаруживают на стадии, когда они уже распространились за пределы яичников, число летальных исходов от этих опухолей непропорционально велико по сравнению с другими новообразованиями женских половых органов.

Классификация. Классификация опухолей яичников приведена в табл. 22.8, на рис. 22.35 — упрощенная версия гистологической классификации опухолей ВОЗ, которая разделяет опухоли яичников по наиболее вероятному источнику их происхождения.

В настоящее время считают, что опухоли развиваются из одного из трех компонентов яичника: (1) поверхностного эпителия, являющегося производным целомического эпителия; (2) зародышевых клеток, которые мигрируют в яичники из желточного мешка и являются плюрипотентными; (3) стромы яичника, включающей клетки полового тяжа, которые являются клетками-предшественниками эндокринного аппарата яичников в постнатальном периоде. Существует также группа опухолей, которые не соответствуют данной классификации, а являются вторичными или метастатическими.

Несмотря на то что некоторые опухоли яичников имеют характерные клинические признаки и обладают гормональной активностью, большинство новообразований яичников являются нефункционирующими и вызывают незначительные симптомы, пока не достигнут крупных размеров. Злокачественные опухоли к моменту постановки диагноза обычно уже выходят за пределы яичников. Некоторые из таких опухолей, главным образом эпителиальной природы, имеют тенденцию к двухстороннему поражению. В табл. 22.9 перечислены опухоли, их частота и подтипы. Боль и метеоризм, симптомы со стороны мочевыводящих путей и ЖКТ обусловлены сдавлением опухолью или инвазией опухоли в стенку органов ЖКТ. Самым частым симптомом является маточное кровотечение. Доброкачественные образования могут существовать бессимптомно и иногда выявляются случайно при исследовании органов брюшной полости и малого таза или во время хирургического вмешательства.

ТАБЛИЦА 22.8 Классификация опухолей яичников ВОЗ

Опухоли поверхностного эпителия и стромы
Серозные опухоли
- Доброкачественные (цистаденома)
- Пограничные (серозная пограничная опухоль)
- Злокачественные (серозная аденокарцинома)

Муцинозные опухоли эндоцервикального и кишечного типа
- Доброкачественные (цистаденома)
- Пограничные (муцинозная пограничная опухоль)
- Злокачественные (муцинозная аденокарцинома)

Эндометриоидные опухоли
- Доброкачественные (цистаденома)
- Пограничные (эндометриоидная пограничная опухоль)
- Злокачественные (эндометриоидная аденокарцинома)

Светлоклеточные опухоли
- Доброкачественные
- Пограничные
- Злокачественные (светлоклеточная аденокарцинома)

Переходно-клеточные опухоли
- Опухоль Бреннера
- Пограничная опухоль Бреннера
- Злокачественная опухоль Бреннера
- Переходно-клеточная карцинома (небреннеровского типа)

Эпителиально-стромальные опухоли
- Аденосаркома
- Злокачественная смешанная мюллеровская опухоль

Опухоли стромы полового тяжа
Гранулезо-текаклеточные опухоли
Фибромы
Фибротекомы
Текомы
Опухоли из клеток Сертоли
Опухоли из клеток Лейдига
Опухоли полового тяжа с кольцевидными трубочками
Гинандробластома
Стероидо-клеточные (липидоклеточные) опухоли

Герминогенные опухоли
Тератома
- Незрелая
- Зрелая
  - Солидная
  - Кистозная (дермоидная киста)
- Монодермальная (например, яичниковый зоб, карциноидная опухоль)

Дисгерминома
Опухоль желточного мешка
Смешанные опухоли

Злокачественные опухоли без дополнительных уточнений

Метастатические опухоли внеяичникового происхождения
Толстокишечные, аппендикулярные опухоли
Желудочные опухоли
Опухоли молочной железы

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

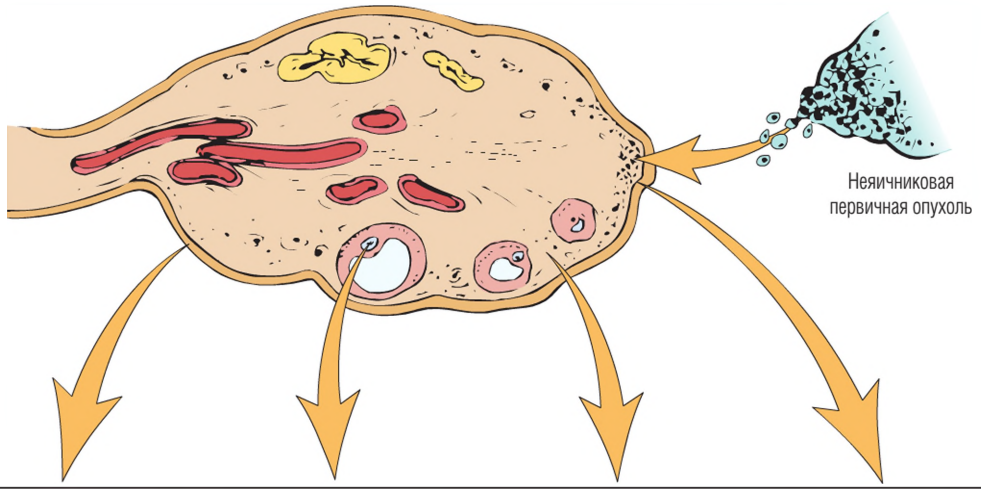
ТАБЛИЦА 22.9 Частота основных опухолей яичников

Гистологический тип (частота)	Среди всех злокачественных опухолей яичников (%)	Двухсторонние опухоли (%)
Серозные опухоли		
Доброкачественные (60%)		25
Пограничные (15%)		30
Злокачественные (25%)	45	65
Муцинозные опухоли		
Доброкачественные (80%)		5
Пограничные (10%)		10
Злокачественные (10%)	5	< 5
Эндометриоидная карцинома	20	40
Недифференцированная карцинома	10	—
Светлоклеточная карцинома	6	40
Гранулезоклеточные опухоли	5	5
Тератомы		15
Доброкачественные (96%)		
Злокачественные (4%)	1	Редко
Метастатические опухоли	5	> 50
Другие	3	—

ОПУХОЛИ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

К этой категории относится большинство первичных опухолей яичников. Классификация эпителиальных опухолей яичников основана на типе гистологической дифференцировки опухолевых клеток и степени пролиферации эпителия. В зависимости от дифференцировки опухолевых клеток выделяют 3 основных гистологических типа опухолей: *серозные, муцинозные* и *эндометриоидные* [75]. Степень пролиферации эпителия связана с биологическим поведением опухоли, согласно ей опухоли яичников делят на *доброкачественные* (минимальная пролиферация эпителия), *пограничные* (умеренная пролиферация эпителия) и *злокачественные* (выраженная пролиферация эпителия с признаками инвазии в строму). Около 70% из них являются доброкачественными и пограничными, а 30% — злокачественными. Кроме того, доброкачественные опухоли часто классифицируют в зависимости от составляющих их компонентов на *цистаденомы* (опухоль представлена кистозными участками), *цистаденофибромы* (опухоль представлена кистозными и фиброзными участками) и *аденофибромы* (опухоль представлена преимущественно фиброзными участками). Пограничные и злокачественные опухоли также могут иметь выраженный кистозный компонент, злокачественные опухоли иногда обозначают как цистаденокарциномы. К моменту обнаружения опухоли могут иметь относительно небольшой размер или заполнять собой весь малый таз.

Источник эпителиальных опухолей яичников в настоящее время неизвестен. Во многом это обуслов-



Происхождение	Поверхностные эпителиальные клетки (опухоли поверхностного эпителия и стромы)	Зародышевые клетки	Строма полового тяжа	Метастазы в яичники
Общая частота (%)	65–70	15–20	5–10	5
Доля злокачественных опухолей яичников (%)	90	3–5	2–3	5
Возрастная группа	20+ лет	0–25+ лет	Любой возраст	Зависит от вида опухоли
Типы	• Серозная опухоль • Муцинозная опухоль • Эндометриоидная опухоль • Светлоклеточная опухоль • Опухоль Бреннера • Цистаденофиброма	• Тератома • Дисгерминома • Опухоль желточного мешка • Хориокарцинома	• Фиброма • Гранулезо-текаклеточная опухоль • Опухоль из клеток Сертоли и Лейдига	

РИС. 22.35 Происхождение различных опухолей яичников и некоторые данные по их частоте и возрасту возникновения.

лено тем, что большинство опухолей диагностируют достаточно поздно, что не позволяет определить предшествующее поражение.

Самая распространенная теория происхождения эпителиальных опухолей яичников — трансформация целомического эпителия. Эта точка зрения основана на особенностях эмбриогенеза яичников, при котором из целомического эпителия образуются мюллеровы протоки, а из них формируется серозный (трубный), эндометриоидный (эндометриальный) и муцинозный (цервикальный) эпителий женских половых органов. Опухоли этих трех типов эпителия развиваются преимущественно в яичниках, поскольку целомический эпителий часто внедряется в корковое вещество яичника с формированием *эпителиальных инклюзионных кист* (также известных как *мезотелиальные, кортикальные* или *зародышевые инклюзионные кисты*) (рис. 22.36). Точный механизм формирования кист неизвестен, но предполагается, что они являются результатом инвагинаций поверхностного эпителия, который впоследствии теряет связь с поверхностью [76]. Чаще всего такие кисты выстланы мезотелием или трубным эпителием. Тесная связь карцином яичников с поверхностным эпителием яичников или инклюзионными кистами объясняет развитие внеяичниковых карцином сходного строения из остатков целомического эпителия в брыжейке (так называемый *эндосальпингиоз*) [75]. Однако описанная модель патогенеза рака яичников явно носит упрощенный характер.

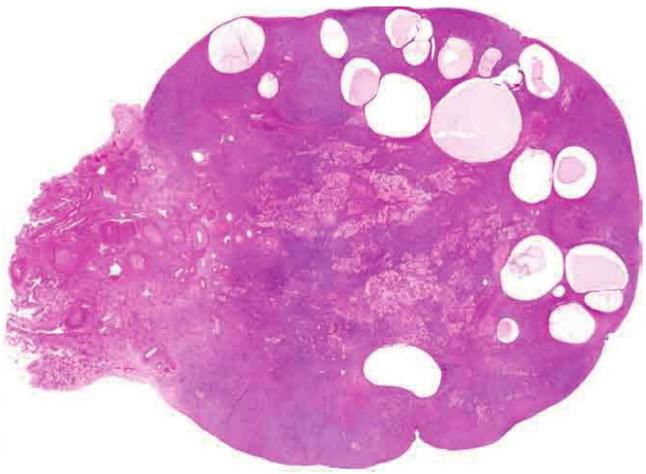


РИС. 22.36 Эпителиальные инклюзионные кисты яичника. Эти кисты образуются из покрывающего яичник мезотелия, и предполагается, что они являются источником развития многих эпителиальных опухолей яичников.

Вне зависимости от источника (или источников) эпителиальные опухоли яичников из клеток серозного, эндометриоидного и муцинозного эпителия варьируют от доброкачественных до злокачественных,

что отражает пластичность поверхностного эпителия [75]. Результаты некоторых исследований позволяют разделить карциномы яичников на 2 типа в зависимости от их патогенеза: (1) карциномы на фоне пограничных опухолей; (2) карциномы *de novo*, т.е. без предшествующего поражения. В этих исследованиях также было показано, что высокодифференцированные серозные, эндометриоидные и муцинозные карциномы часто имеют участки пограничных опухолей того же эпителиального типа, но это сочетание редко наблюдается при умеренно дифференцированных и низкодифференцированных серозных карциномах либо злокачественных смешанных мюллеровских опухолях. Результаты молекулярных исследований также поддерживают эту классификацию (*см.* далее).

Серозные опухоли

Эти часто встречающиеся кистозные опухоли выстланы высоким цилиндрическим эпителием (с ресничками или без них) и заполнены прозрачной серозной жидкостью. Хотя слово «серозный» больше подходит для описания жидкости, содержащейся в просвете кисты, оно стало синонимом трубного эпителия, выстилающего эти опухоли. Доброкачественные, пограничные и злокачественные серозные опухоли вместе составляют ≈ 30% всех опухолей яичников и более 50% эпителиальных опухолей яичников. Серозные карциномы составляют ≈ 40% всех злокачественных опухолей яичников и являются самыми частыми злокачественными опухолями яичников. Доброкачественные и пограничные опухоли обычно выявляют в возрасте 20–45 лет. Серозные карциномы развиваются позднее, хотя возможно их развитие у молодых женщин при наследственных вариантах злокачественных опухолей.

Молекулярный патогенез. Факторы риска доброкачественных и пограничных опухолей яичников изучены плохо по сравнению с другими новообразованиями женских половых органов. Это же относится и к злокачественным серозным карциномам, однако известно, что на их развитие влияют отсутствие беременностей, наличие аналогичных опухолей у родственников и некоторые наследственные мутации [71, 77]. Частота серозных карцином выше у женщин с небольшим количеством родов в анамнезе. Дисгенезия гонад у детей ассоциируется с высоким риском развития рака яичников. Риск рака яичников ниже у женщин в возрасте 40–59 лет, принимающих оральные контрацептивы или перенесших перевязку труб [78, 79]. Самыми интересными факторами риска являются генетические. Мутации *BRCA1* и *BRCA2* повышают предрасположенность к развитию рака яичников (*см.* главы 7, 23) [71, 77]. Мутации *BRCA1* имеют ≈ 5% пациенток моложе 70 лет с раком яичников. Риск развития рака яичников у женщин с мутациями *BRCA1* или *BRCA2* к 70 годам достигает 20–60% [77].

На основании результатов клинико-патологических и молекулярных исследований серозные карциномы яичников подразделяют на 2 основные группы: (1) карциномы низкой степени злокачественности (высокодифференцированные); (2) карциномы высокой степени злокачественности (умеренно дифференцированные и низкодифференцированные). Такая дифференцировка основана на степени ядерной атипии клеток опухоли и хорошо коррелирует с выживаемостью пациенток [80]. Некоторые карциномы низкой степени злокачественности развиваются на фоне пограничных серозных опухолей, тогда как большинство карцином высокой степени злокачественности возникают *de novo* [81].

При молекулярном исследовании серозных карцином низкой и высокой степени злокачественности были выявлены разные молекулярно-генетические изменения [82]. Для опухолей низкой степени злокачественности, возникающих на фоне пограничных серозных опухолей, типичны мутации онкогенов *KRAS* или *BRAF* и редко — гена *p53*. Напротив, опухоли высокой степени злокачественности характеризуются высокой частотой мутаций гена *p53*, при этом в них отсутствуют мутации *KRAS* или *BRAF*. Практически все описанные наблюдения карциномы яичников у женщин с мутациями *BRCA1* или *BRCA2* являются серозными карциномами высокой степени злокачественности, в которых часто определяются мутации *p53*. Тщательное исследование этих опухолей показало, что значительное количество BRCA1- и BRCA2-связанных новообразований развиваются из эпителиальной выстилки фимбриального конца маточных труб. Это открытие позволило исследователям предположить, что некоторые спорадические высокозлокачественные серозные карциномы яичников и так называемые *первичные перитонеальные серозные карциномы* развиваются из дистального отдела маточных труб.

Морфология. Типичная серозная опухоль при макроскопическом исследовании имеет вид кистозного образования, расположенного в ткани яичника и имеющего фиброзированные стенки, на которых определяются сосочковые разрастания эпителия (внутрикистозные) (рис. 22.37А), или вид выступающих над поверхностью яичника кист (*см.* рис. 22.37Б). Доброкачественные опухоли обычно имеют гладкую блестящую стенку без признаков утолщения эпителия или с небольшими сосочковыми выростами. Пограничные опухоли содержат большое число сосочковых структур (*см.* рис. 22.37А, В). Возможно двухстороннее поражение: при доброкачественных серозных цистаденомах — в 20% случаев, при пограничных серозных опухолях — в 30%, при серозных карциномах — в ≈ 66% случаев. Значительная часть пограничных и злокачественных серозных опухолей растет на поверхности яичников (*см.* рис. 22.37В). При гистологическом исследовании кистозные полости выстланы цилиндрическим эпителием, который в доброкачественных опухолях имеет многочисленные реснички (рис. 22.38А). Могут обнаруживаться микроскопические сосочки. В пограничных серозных опухолях определяются ветвящаяся сеть небольших сосочков с фиброзной стромой, стратификация (многорядность) эпителия и умеренно выраженная атипия ядер, при этом признаки деструктивного инфильтративного роста опухолевых клеток в строму отсутствуют (*см.* рис. 22.38Б) [75]. Пролиферация эпителия часто проявляется образованием нежных микроскопических сосочков, в связи с чем опухоль называют *микропапиллярной карциномой* и считают образованием, предшествующим серозной карциноме низкой степени злокачественно-

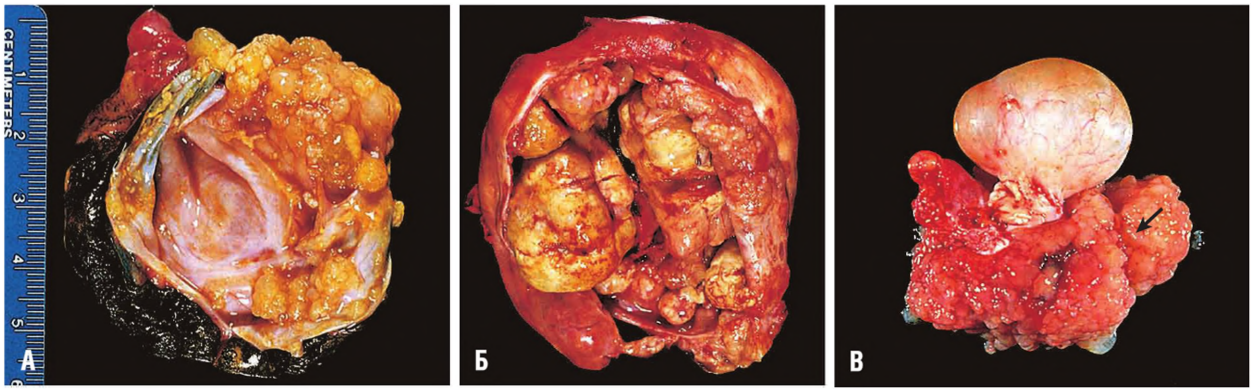


РИС. 22.37 **(А)** Пограничная серозная опухоль имеет вид кистозной полости с сосочковыми разрастаниями на внутренней стенке. **(Б)** Цистаденокарцинома. При вскрытии кисты определяется массивная опухоль. **(В)** Пограничная опухоль (*стрелка*), растущая на поверхности яичника.

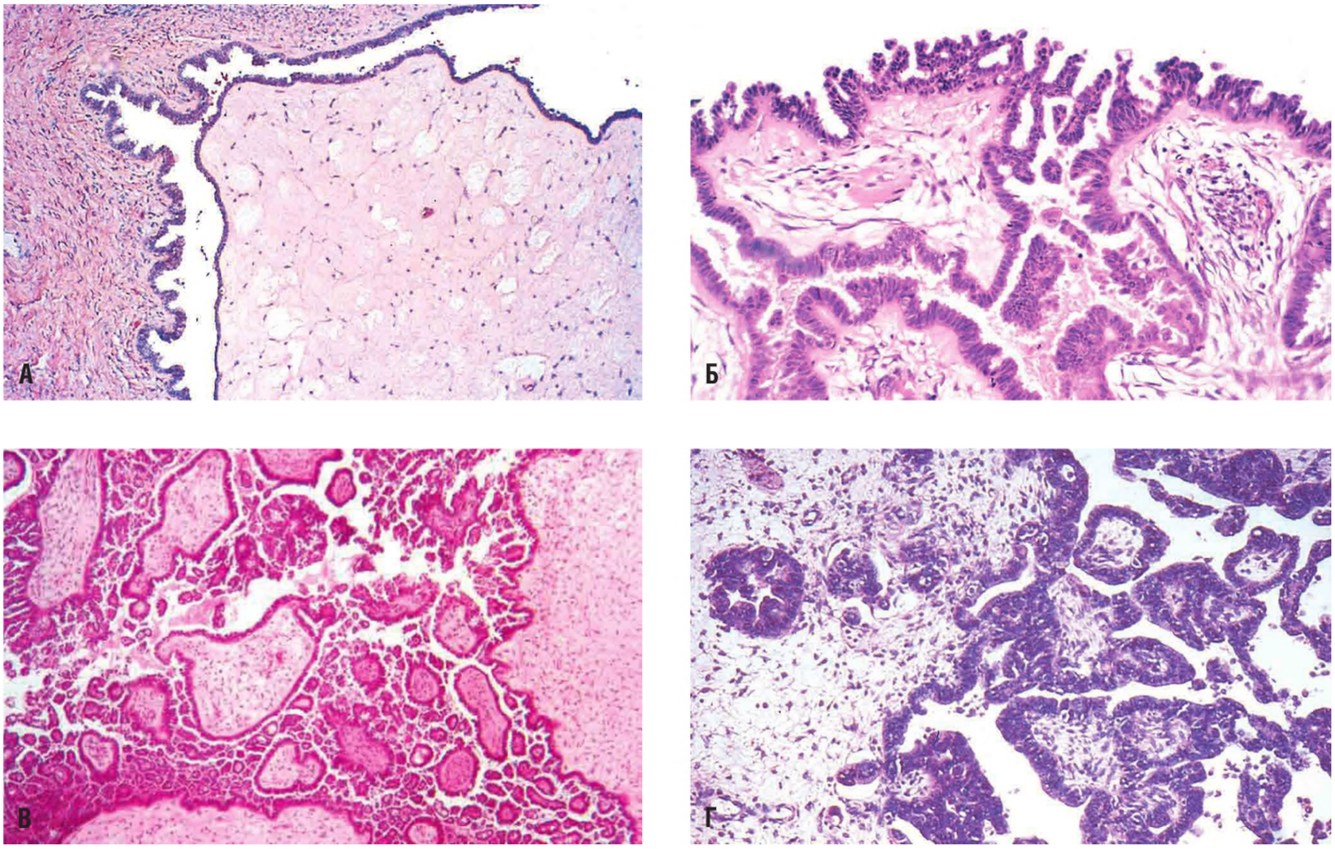


РИС. 22.38 Серозные цистаденомы. **(А)** Папиллярная серозная цистаденома с наличием стромальных сосочков, покрытых цилиндрическим эпителием. **(Б)** Пограничная серозная цистаденома с более сложным строением сосочков и стратификацией эпителиальных клеток. **(В)** Микроскопические сосочки указывают на микропапиллярную карциному. **(Г)** Папиллярная серозная цистаденокарцинома яичника с инвазией в подлежащую строму.

сти (*см.* рис. 22.38В). Большое количество солидных или сосочковых опухолевых структур, неоднородность опухоли и спаянность капсулы с окружающими тканями или ее узловатость являются признаками злокачественности образования. Эти признаки характерны для серозной карциномы высокой степени злокачественности, которая микроскопически отличается сложным характером роста и инфильтрацией или полным истончением подлежащей стромы (*см.* рис. 22.38Г). Отдельные опухолевые клетки карцином высокой степени злокачественности характеризуются выраженной ядерной атипией, включающей выраженный плеоморфизм, атипичные фигуры митоза и многоядерность. В некоторых наблюдениях серозная дифференцировка может практически не определяться. Характерным, но неспецифическим признаком серозных опухолей являются концентрические кальцификаты (*псаммомные тельца*). Серозные опухоли яичников (как низко-, так и высокозлокачественные) имеют склонность к распространению по поверхности брюшины и сальника и

часто сопровождаются развитием асцита. Стадия заболевания определяется по распространению опухоли за пределы яичников.

Биологическое поведение серозных опухолей зависит от степени их дифференцировки, распространения и характера поражения брюшины (если оно есть). Важно отметить, что серозные опухоли могут локализоваться на поверхности яичников и, реже, на поверхности брюшины (*первичные серозные карциномы брюшины*). Неинкапсулированные серозные опухоли на поверхности яичников более склонны к распространению по поверхности брюшины, при этом прогноз определяется гистологической картиной и характером роста опухоли. Пограничные серозные опухоли могут распространяться на покрытые брюшиной органы и ткани в виде неинвазивных «имплантов», оставаясь при этом ограниченными и бессимптомными, или медленно разрастаться, вызывая симптомы кишечной непроходимости или другие осложнения спустя многие годы. Как указывалось ранее, серозные карциномы низкой степени злокачественности могут развиваться по границе серозных опухолей в виде инвазивных «имплантов», поскольку они характеризуются деструктивным инфильтративным ростом, аналогичным таковому при метастатической карциноме. Однако карциномы низкой степени злокачественности даже при распространении за пределы яичников обычно прогрессируют медленно, и пациентки живут относительно долго. Напротив, опухоли высокой степени злокачественности часто к моменту постановки диагноза широко распространяются по брюшной полости и быстро прогрессируют [75]. В связи с этим тщательное патологоанатомическое стадирование опухоли (даже при ее распространении по брюшине) крайне важно как для прогноза заболевания, так и для выбора терапии [75, 83]. 5-летняя выживаемость для пограничных и злокачественных опухолей, ограниченных пределами яичников, достигает 100 и 70% соответственно, тогда как для тех же опухолей, но вовлекающих брюшину, составляет 90 и 25% соответственно. Поскольку пограничные опухоли характеризуются длительным течением, они могут рецидивировать спустя многие годы, поэтому 5-летняя выживаемость не является признаком излечения [75].

Муцинозные опухоли

Муцинозные опухоли встречаются реже, чем серозные, и составляют ≈ 30% всех новообразований яичников. Муцинозные опухоли наблюдаются главным образом у женщин среднего возраста (крайне редко до полового созревания и после менопаузы). 80% муцинозных опухолей являются доброкачественными или пограничными, ≈ 15% — злокачественными опухолями. Первичные муцинозные карциномы яичников наблюдаются относительно редко и составляют менее 5% всех злокачественных опухолей яичников.

Молекулярный патогенез. Патогенез муцинозных опухолей яичников изучен так же плохо, как и серозных новообразований. В большинстве исследований, анализирующих факторы риска, не выделяют различные гистологические типы рака яичников, поэтому неясно, как факторы риска соотносятся с определенными типами опухолей. Тем не менее, согласно результатам современных исследований, могут существовать специфические факторы риска муцинозных опухолей, например курение, которое не является фактором риска серозных опухолей яичников. Также в муцинозных опухолях были выявлены немногочисленные молекулярно-генетические нарушения. Одним из них является мутация протоонкогена *KRAS*. Мутации *KRAS* часто определяются в доброкачественных муцинозных цистаденомах (58%), пограничных муцинозных опухолях (75–86%) и первичных муцинозных карциномах (85%) яичников [84, 85]. В одном из исследований было показано, что некоторые опухоли, имеющие различные участки дифференцировки (доброкачественные, пограничные и явно злокачественные), имеют одинаковые мутации *KRAS* в каждом из таких участков [85]. Мутации *KRAS* могут возникать на ранней стадии развития этих опухолей.

Морфология. Макроскопически муцинозные опухоли отличаются от серозных по нескольким параметрам. При муцинозных опухолях редко вовлекается поверхность яичника и происходит двухстороннее поражение (только 5% первичных муцинозных цистаденом и муцинозных цистаденокарцином являются двухсторонними). Муцинозные опухоли обычно имеют вид крупных кистозных образований; масса некоторых достигает 25 кг. При микроскопическом исследовании эти опухоли представляют собой многокамерные кистозные образования, заполненные вязким студенистым содержимым, богатым гликопротеинами (рис. 22.39А). При гистологическом исследовании доброкачественные муцинозные опухоли характеризуются наличием выстилки из высоких цилиндрических эпителиальных клеток без ресничек с апикально расположенным муцином, напоминающих эпителий цервикального канала или кишечника (*см.* рис. 22.39Б). Особая группа, как правило, доброкачественных или пограничных муцинозных опухолей, развивающихся в очагах эндометриоза и обозначаемых термином «мюллеровская муцинозная цистаденома», своей морфологией напоминает эпителий эндометрия или цервикального канала [75]. Другая, более распространенная группа включает опухоли с железистоподобным или папиллярным характером роста с признаками ядерной атипии и стратификацией эпителия и по виду напоминает тубулярные или ворсинчатые аденомы кишечника. Полагают, что опухоли с железистоподобным или папиллярным характером роста являются предшественниками большинства цистаденокарцином. В цистаденокарциномах определяются участки солидного строения, признаки выраженной атипии эпителиальных клеток и их псевдостратификации, утрата железистых структур и зоны некроза. Цистаденокарциномы по виду сходны с раком толстой кишки. Поскольку пограничные и злокачественные муцинозные цистаденомы формируют в строме сложные железистые структуры, подтвердить инвазию в строму бывает очень трудно. Некоторые авторы для описания опухолей с выраженной атипией эпителия без явной инвазии в строму используют термины «интраэпителиальная карцинома» или «неинвазивная муцинозная карцинома» [86]. 10-летняя выживаемость для неинвазивных муцинозных карцином стадии I и явно инва-

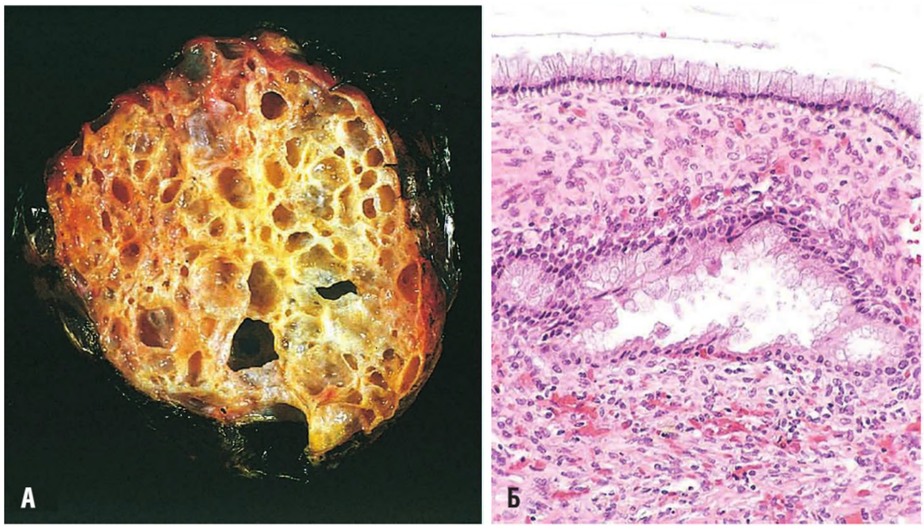


РИС. 22.39 **(А)** Муцинозная цистаденома с множественными кистозными полостями, разделенными тонкими септами. Отмечается наличие блестящей слизи в просвете кист. **(Б)** Выстилка из цилиндрических клеток в муцинозной цистаденоме.

зивных злокачественных опухолей составляет 95 и 90% соответственно [87]. Редкие муцинозные карциномы, распространяющиеся за пределы яичников, обычно являются фатальными.

Состояние, называемое *псевдомиксомой брюшины*, проявляется выраженным слизистым асцитом, кистозными эпителиальными «имплантами» на поверхности брюшины, спайками и, часто, муцинозной опухолью яичника (рис. 22.40). Распространенная псевдомиксома брюшины может привести к кишечной непроходимости и смерти. В течение длительного времени считалось, что псевдомиксомы брюшины у женщин ассоциируются с первичной муцинозной опухолью яичников. Однако современные данные указывают на наличие в большинстве случаев внеяичниковой (обычно аппендикулярной) первичной муцинозной опухоли с вторичным распространением ее на яичники и брюшину (*см.* главу 17) [88]. Большинство первичных муцинозных опухолей яичников являются односторонними, при наличии двухстороннего поражения всегда нужно исключить внеяичниковую муцинозную опухоль.

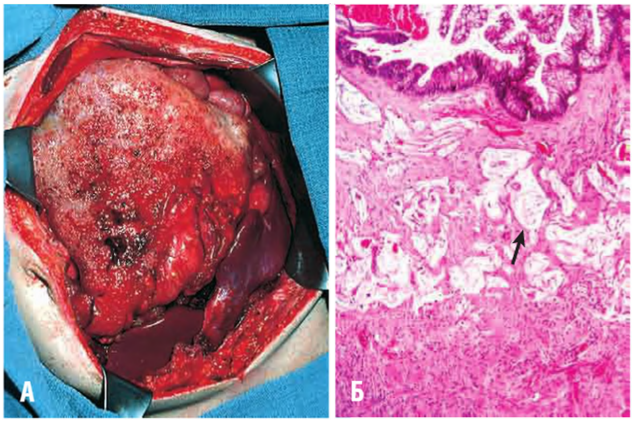


РИС. 22.40 **(А)** Псевдомиксома брюшины (лапаротомия). Массивные разрастания студенистой метастатической опухоли, происходящей из аппендикса. **(Б)** Гистологическая картина «имплантов» на поверхности брюшины из аппендикулярной опухоли с наличием продуцирующих слизь эпителиальных клеток и свободно лежащей слизи (*стрелка*) [предоставлено Dr. Paul H. Sugarbaker, Washington Hospital Cancer Center, Washington, DC — А].

Эндометриоидные опухоли

Доброкачественные эндометриоидные опухоли, которые называют *эндометриоидными аденофибромами*, и пограничные эндометриоидные опухоли встречаются редко, а эндометриоидные карциномы составляют ≈ 20% всех злокачественных опухолей яичников. Эндометриоидные опухоли наблюдаются реже, чем серозные и муцинозные и отличаются от них наличием трубчатых желез из клеток, напоминающих доброкачественные или злокачественные эпителиальные клетки эндометрия. Эндометриоидные карциномы могут развиваться в участках эндометриоза и изредка ассоциируются с пограничными эндометриоидными опухолями. Молекулярно-генетические нарушения, приводящие к развитию эндометриоидных опухолей, изучены достаточно хорошо. Это стало возможным благодаря моделированию заболевания на лабораторных мышах, а также молекулярно-генетическому сходству с эндометриоидными карциномами эндометрия.

Фактически 15–30% эндометриоидных карцином яичников сопровождаются карциномой эндометрия, а относительно благоприятный прогноз в таких наблюдениях указывает на то, что, вероятно, эти опухоли развиваются независимо друг от друга, т.е. не являются метастазами [89].

Патогенез. В 15–20% наблюдений эндометриоидные карциномы развиваются в участках эндометриоза, но могут развиваться из поверхностного эпителия яичников. Женщины с эндометриоидной карциномой и эндометриозом обычно на 10 лет моложе женщин с эндометриоидной карциномой, не связанной с эндометриозом. В последнее время в эндометриоидных кар-

циномах были выявлены относительно частые мутации гена-супрессора опухолей *PTEN*, онкогенов *KRAS* и β-катенина, а также микросателлитная нестабильность [90]. Аналогично эндометриоидным карциномам эндометрия в низкодифференцированных опухолях часто определяются мутации *p53*. Интересно, что при сочетании эндометриоидных карцином с эндометриозом в структурах аденокарциномы и эндометриоза определяются идентичные мутации *PTEN*, указывая на то, что мутации *PTEN* могут предшествовать развитию злокачественной опухоли [91].

Морфология. При макроскопическом исследовании эндометриоидные карциномы характеризуются наличием солидных и кистозных участков, сходных с таковыми при других цистаденокарциномах. В 40% случаев поражены оба яичника. Такое двухстороннее поражение обычно является признаком распространения опухоли за пределы половых органов. Эти опухоли низкой степени злокачественности характеризуются наличием железистых структур, напоминающих железы эндометрия. 5-летняя выживаемость при стадии I составляет ≈ 75%.

Светлоклеточная аденокарцинома

Доброкачественные и пограничные светлоклеточные опухоли, а также светлоклеточные карциномы встречаются крайне редко. Они характеризуются наличием крупных эпителиальных клеток с хорошо выраженной светлой цитоплазмой, сходных с клетками желез гиперсекреторного гестационного эндометрия. В связи с тем что эти опухоли иногда развиваются на фоне эндометриоза или в сочетании с эндометриоидной карциномой яичников и напоминают светлоклеточную карциному эндометрия, в настоящее время считается, что светлоклеточные карциномы происходят из клеток поверхностного эпителия и являются одним из вариантов эндометриоидной аденокарциномы [75]. В настоящее время известно о молекулярных нарушениях, лежащих в основе патогенеза данных опухолей. Светлоклеточные опухоли яичников могут иметь преимущественно солидное или кистозное строение. В солидных опухолях светлые клетки формируют плаcты или трубчатые структуры. В кистозных вариантах опухолевые клетки выстилают полости кист. 5-летняя выживаемость при опухолях, ограниченных тканью яичника, составляет ≈ 65%. Однако для этих опухолей характерны агрессивное поведение и низкая 5-летняя выживаемость в случае распространения их за пределы яичников.

Цистаденофиброма

Цистаденофиброма — особый тип опухоли, характеризующийся более выраженной пролиферацией фиброзной стромы, преимущественно под покрывающим яичники цилиндрическим эпителием. Эти доброкачественные опухоли обычно имеют небольшой размер, многокамерные, с наличием простых сосочков, отличающихся по структуре от сложных разветвленных сосочков в обычной цистаденоме. Кистозные полости могут быть выстланы муцинозным, серозным, эндометриоидным или переходным (опухоль Бреннера) эпителием. Пограничные образования с признаками клеточной атипии и опухоли с участками аденокарциномы развиваются нечасто, а метастазирование наблюдается исключительно редко.

Опухоль Бреннера

Опухоль Бреннера — это аденофиброма, в которой эпителиальный компонент представлен гнездами эпителиальных клеток переходного типа, напоминающих клетки выстилки мочевого пузыря. Иногда гнезда содержат микрокисты или железистые структуры, выстланные секретирующими слизь цилиндрическими клетками.

Морфология. Опухоли Бреннера могут быть солидными или кистозными, обычно односторонние (до 90%), размер варьирует от небольших образований (менее 1 см в диаметре) до массивных опухолей, достигающих 20–30 см (рис. 22.41А). В фиброзной строме, похожей на строму нормального яичника, находятся гнезда эпителиальных клеток, напоминающих клетки эпителия мочевыводящих путей, часто со слизистыми железами в центральных отделах (*см.* рис. 22.41Б). Иногда строма

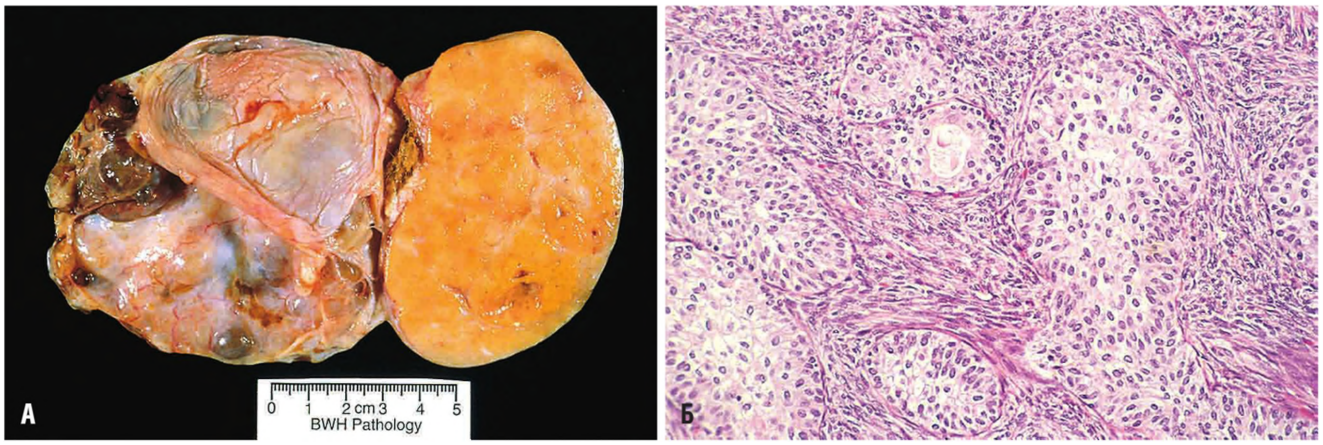


РИС. 22.41 **(А)** Опухоль Бреннера (*справа*) в сочетании с доброкачественной кистозной тератомой (*слева*). **(Б)** При гистологическом исследовании в строме яичника выявляются характерные гнезда эпителиальных клеток [предоставлено Dr. M. Nucci, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

представлена округлыми фибробластами, напоминающими тека-клетки; такие опухоли могут быть гормонально активными. Большинство опухолей Бреннера доброкачественные, но описаны также пограничные (*пролиферирующая опухоль Бреннера*) и злокачественные варианты.

В некоторых наблюдениях авторы акцентируют внимание, что в яичниках могут развиваться опухоли, частично или полностью состоящие из опухолевого эпителия, сходного с эпителием переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря, но без сопутствующего компонента опухоли Бреннера. Такие опухоли называют *переходно-клеточными карциномами* и часто выявляют в сочетании с обычными серозными или эндометриоидными карциномами, что, вероятно, обусловлено нарушениями дифференцировки опухолевых клеток.

Клиническое течение, выявление и профилактика опухолей поверхностного эпителия

Для всех гистологических типов карциномы яичников характерны сходные клинические проявления, самыми частыми из которых являются боль в нижних отделах живота и увеличение живота. Пациентки могут жаловаться на проблемы с ЖКТ, учащенное мочеиспускание, дизурию, чувство давления в области таза и др. Доброкачественные образования обычно успешно лечат хирургически с последующим выздоровлением. Злокачественные опухоли обычно вызывают прогрессирующую слабость, потерю массы тела и кахексию. Опухоли, выходящие за пределы капсулы, распространяются по брюшной полости и часто вызывают массивный асцит. Асцитическая жидкость содержит слущенные опухолевые клетки, которые можно выявить при цитологическом исследовании. Распространение опухоли по брюшине достаточно типично: все серозные поверхности диффузно усеяны опухолевыми узелками диаметром 0,1–0,5 см. Такие поверхностные инвазивные имплантаты редко проникают глубоко в подлежащую паренхиму. Часто поражаются регионарные лимфатические узлы, а отдаленные метастазы локализуются в печени, легких, органах ЖКТ и других местах. Метастазирование в противоположный яичник определяется при лапаротомии в ≈ 50% случаев, что указывает на прогрессирование заболевания и летальный исход в течение нескольких лет.

Карциномы яичников часто остаются нераспознанными, пока не достигнут больших размеров или не появятся на поверхности яичника, откуда распространятся на органы малого таза. К сожалению, в большинстве случаев к моменту первого обращения женщины к врачу опухоль уже вышла за яичник. Этим объясняется относительно низкая 5- и 10-летняя выживаемость при раке яичников по сравнению с выживаемостью при карциномах шейки матки и эндометрия. В связи с этим основными задачами здравоохранения являются ранняя диагностика и профилактика рака яичников. Для этого постоянно проводится поиск специфических маркеров опухолевых антигенов или продуктов опухоли в плазме крови. Один из таких маркеров — CA-125, который является гликопротеином с высокой молекулярной массой и определяется в сыворотке крови более чем у 80% больных с серозными и эндометриоидными карциномами яичников. CA-125 часто используют для мониторинга прогрессирования заболевания после постановки диагноза, но специфичность этого маркера очень невысока, поскольку повышение уровня CA-125 может происходить и при неспецифическом раздражении брюшины (например, при эндометриозе, воспалении) [92]. Недавно обнаружены биомаркеры, в частности остеопонтин, уровень которого значительно повышен при раке яичников [93]. Другие попытки ранней диагностики рака яичников основаны на определении циркулирующих белков с помощью масс-спектроскопии сыворотки крови [94]. Эти и другие методы помогут разработать недорогие и неинвазивные методы скрининга рака яичников.

Профилактика рака яичников остается трудной задачей, хотя перевязка маточных труб и прием оральных контрацептивов значительно снижают риск его развития. Например, длительный прием оральных контрацептивов снижает риск развития опухоли у женщин с семейной историей рака яичников на 50% [78]. Перевязка труб также уменьшает риск более чем на 50% и может быть эффективной при наличии у женщины мутаций *BRCA* и рака яичника в семейном анамнезе [77, 79, 95]. Скрининговая стратегия основана на выявлении женщин с высоким риском (с мутациями *BRCA*) для последующей профилактической сальпингоовариэктомии, однако долгосрочное влияние методов профилактики на частоту рака яичников еще предстоит установить.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Герминогенные опухоли яичников составляют 15–20% всех опухолей яичников [75]. Большинство из них являются доброкачественными кистозными тератомами. Остальные, развивающиеся преимущественно у детей и молодых людей, часто злокачественные опухоли, которые трудно диагностировать и лечить. Такие опухоли напоминают герминогенные опухоли яичек у мужчин (*см.* главу 21) и развиваются аналогичным образом (рис. 22.42).

РИС. 22.42 Гистогенез герминогенных опухолей.

Тератомы

Тератомы подразделяют на три типа: (1) зрелые (доброкачественные); (2) монодермальные (высокоспециализированные); (3) незрелые (злокачественные).

Зрелые тератомы. Большинство этих доброкачественных опухолей являются кистозными, и в клинической практике они больше известны как *дермоидные кисты*. Зрелые тератомы обычно обнаруживают у молодых женщин репродуктивного возраста [75]. Зрелые тератомы могут быть случайной находкой, но иногда сопровождаются таким паранеопластическим синдромом, как воспалительный лимбический энцефалит, который разрешается после удаления опухоли.

Морфология. Зрелые тератомы в 10–15% наблюдений являются двухсторонними. Обычно они представлены однокамерными кистами, содержащими волосы и творожистый материал сального вида (рис. 22.43). На разрезе видна тонкая стенка, выстланная серовато-белым морщинистым эпидермисом матового вида, иногда с ростом волос. В стенке часто обнаруживаются дентин и кальцификаты.

При гистологическом исследовании стенка кисты покрыта многослойным плоским эпителием с подлежащими сальными железами, волосяными фолликулами и другими придатками кожи (рис. 22.44). В большинстве наблюдений могут определяться производные других зародышевых листков, например хрящ, кость, ткань щитовидной железы и нервная ткань. Иногда зрелые тератомы локализуются в стенке муцинозных цистаденом. Около 1% зрелых тератом подвергаются злокачественной трансформации (например, в карциному щитовидной железы, меланому, но чаще в плоскоклеточную карциному).

В редких случаях зрелая тератома имеет вид солидного образования и представлена скоплением различных тканей и органоидных структур из зрелых неизмененных клеток, являющихся производными всех трех зародышевых листков. Полагают, что зрелые тератомы яичников имеют такое же гистогенетическое происхождение, что и дермоидные кисты других локализаций, но с менее выраженной дифференцировкой на эктодермальные дериваты. Макроскопически эти опухоли бывает трудно отличить от злокачественных, незрелых тератом.

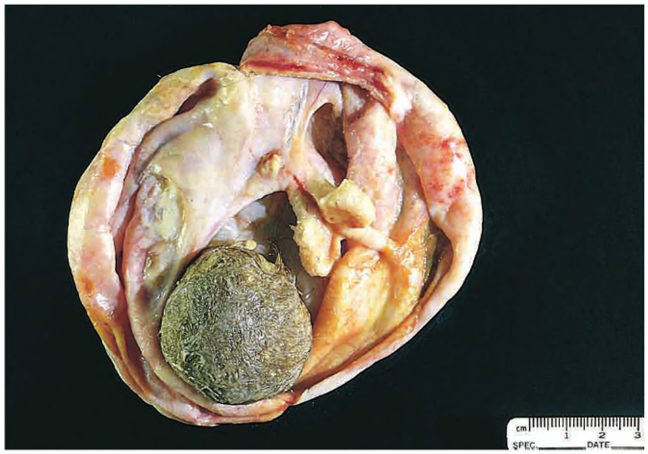


РИС. 22.43 Вскрытая зрелая кистозная тератома яичника. Видны волосы (*внизу*) и различные ткани.

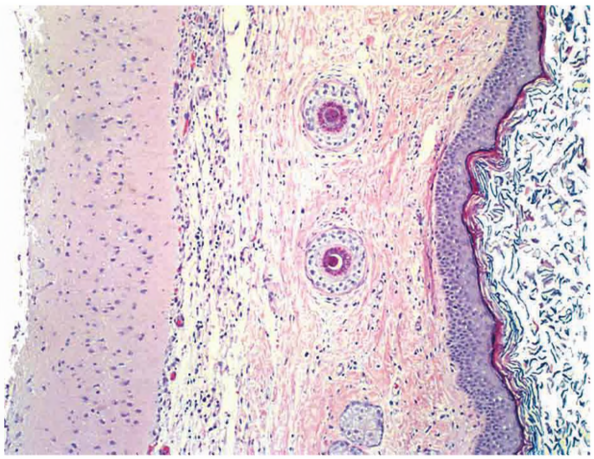


РИС. 22.44 Зрелая кистозная тератома яичника. При малом увеличении видна кожа (*правый край*), под которой расположена ткань головного мозга (*левый край*).

Происхождение тератом изучают несколько столетий. Когда-то их развитие связывали с проклятиями, ведьмами или сношением с дьяволом. Кариотип практически всех тератом яичников идентичен — 46,XX. Результаты исследования структуры хромосом, а также распределение при электрофорезе ферментов нормальных клеток и клеток тератом указывают на то, что тератомы развиваются из яйцеклеток после первого мейотического деления [96]. Возможны и другие источники этих опухолей [97].

Монодермальные тератомы. Эти тератомы представляют собой группу редких опухолей, самыми частыми из которых являются *яичниковый зоб* и *карциноидная опухоль*. Яичниковый зоб и карциноидная опухоль всегда односторонние, хотя в противоположном яичнике может присутствовать тератома. Яичниковый зоб построен из зрелой ткани щитовидной железы. Интересно, что эти тиреоидные опухоли могут быть функционально активными и вызывать гипертиреоз. Карциноидная опухоль яичника предположительно развивается из кишечного эпителия тератомы и также может быть функционально активной, особенно если опухоль крупная (> 7 см), продуцирующая 5-гидрокситриптамин и вызывающая карциноидный синдром. Первичную карциноидную опухоль яичника необходимо отличать от метастазов карциноидной опухоли кишечника, которая практически всегда является двухсторонней. Крайне редко встречаются карциноидная опухоль и яичниковый зоб в одном и том же яичнике. Метастазируют только 2% карциноидных опухолей яичника.

Незрелые тератомы. От зрелых тератом эти редкие злокачественные опухоли отличаются тем, что составляющие их тканевые компоненты напоминают эмбриональные и незрелые ткани плода. Опухоль обнаруживают преимущественно у подростков в препубертатном периоде, а также у молодых женщин (средний возраст — 18 лет) [98].

Морфология. Опухоли, как правило, крупные, с гладкой наружной поверхностью, имеют солидное (или преимущественно солидное) строение. Определяются

зоны некроза и участки кровоизлияний. Могут присутствовать волосы, сальный материал, хрящ, костная ткань и кальцификаты. При микроскопическом исследовании выявляют незрелый нейроэпителий, а также хрящевую, костную, мышечную и другие ткани. Важным фактором риска является степень дифференцировки опухолевых клеток (от GI до GIII), которую определяют по доле незрелого нейроэпителия в ткани опухоли (рис. 22.45).

Незрелые тератомы быстро растут, часто прорастают через капсулу и распространяются в окружающие структуры и отдаленные участки. Опухоли стадии I, особенно низкой степени злокачественности (GI), имеют хороший прогноз. Для лечения опухолей высокой степени злокачественности, которые ограничены тканью яичника, обычно назначают профилактическую химиотерапию. Большинство рецидивов происходят в течение первых 2 лет после лечения. Отсутствие признаков заболевания в этом периоде указывает на прекрасные шансы на излечение.

Дисгерминома

Дисгерминома является яичниковым аналогом семиномы яичка. Дисгерминома состоит из крупных везикулярных клеток со светлой цитоплазмой, четкими границами и центрально расположенными ядрами правильной формы. Дисгерминомы составляют ≈ 2% всех злокачественных опухолей яичников и 50% всех злокачественных герминогенных опухолей этой локализации. Дисгерминомы могут быть у детей, но в 75% случаев наблюдаются в возрасте 10–30 лет.

Некоторые дисгерминомы развиваются у пациенток с дисгенезией гонад, включая псевдогермафродитизм. В большинстве случаев опухоль не обладает эндокринной функцией. Иногда дисгерминомы приводят к повышению концентрации ХГЧ в сыворотке крови и могут содержать синцитиотрофобластоподобные гигантские клетки, которые обнаруживают при гистологическом исследовании. Как и семиномы, дисгерминомы экспрессируют факторы транскрипции Oct3/4 и Nanog [99], которые участвуют в поддержании плюрипотентности клеток. Опухолевые клетки также экспрессируют рецептор тирозинкиназы *c-KIT*. Указанные белки являются полезными диагностическими маркерами, а c-KIT также служит терапевтической мишенью [100].

Морфология. Дисгерминомы яичников обычно являются односторонними (80–90%) солидными опухолями. Размер их варьирует от едва различимых узелков до крупных образований, заполняющих практически всю брюшную полость. На разрезе дисгерминомы имеют желто-белый или серо-розовый цвет, мясистый вид и часто мягкую консистенцию. При гистологическом исследовании видно, что клетки дисгермином формируют пласты или тяжи, разделенные небольшим количеством фиброзной стромы (рис. 22.46). Как в семиномах, в фиброзной строме дисгермином определяются инфильтрация зрелыми лимфоцитами и редкие гранулемы. Иногда мелкие узелки дисгерминомы выявляют в стенке зрелых кистозных тератом. И наоборот, дисгерминомы могут содержать мелкие зрелые кистозные тератомы.

Все дисгерминомы являются злокачественными новообразованиями, однако степень их гистологической дифференцировки различна. Только 30% дисгермином имеют агрессивное течение. Односторонние опухоли, которые не прорастают через капсулу и не распространяются за пределы яичника, имеют хороший прогноз после простой сальпингоовариэктомии (эффективность терапии достигает 96%). Эти опухоли также лечат химиотерапевтическими препаратами, часто успешно, даже если дисгерминомы распространяются за пределы яичников [101]. Общая выживаемость достигает 80%.

Опухоль желточного мешка

Эта опухоль встречается редко, но является второй по частоте злокачественной герминогенной опухолью. Считается, что опухоль желточного мешка развивается в результате злокачественной трансформации клеток экстраэмбрионального желточного мешка (*см.* рис. 22.42). Аналогично нормальному желточному мешку опухолевые клетки также содержат большое количество α-фетопротеина и α_1-антитрипсина. Характерным

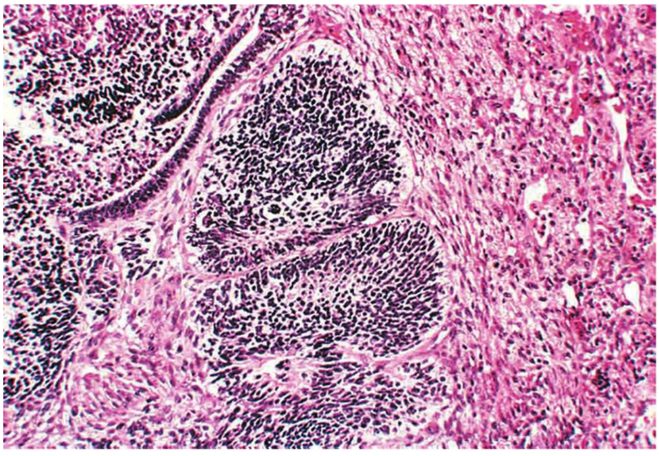


РИС. 22.45 Незрелая тератома яичника с примитивным нейроэпителием.

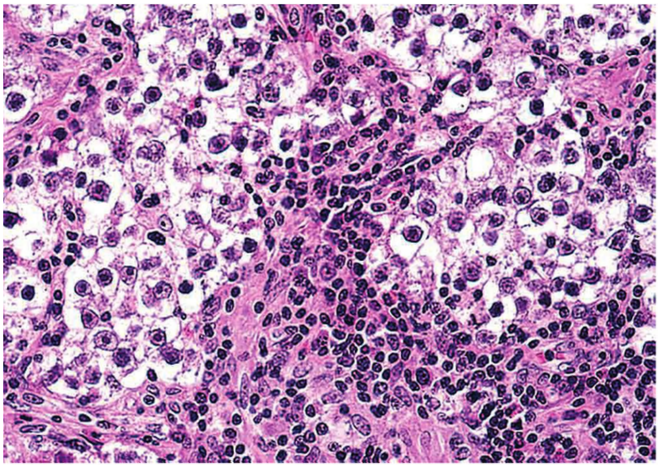


РИС. 22.46 Дисгерминома с полигональными опухолевыми клетками с округлыми ядрами и окружающим воспалительным инфильтратом.

гистологическим признаком этой опухоли является наличие гломерулоподобных структур, представленных центрально расположенным сосудом, окруженным герминогенными клетками, и пространством, выстланным герминогенными клетками (тельца Шиллера–Дюваля) (рис. 22.47). Во всех опухолях определяются внутриклеточные и внеклеточные включения гиалина, при этом некоторые из них окрашиваются при иммуногистохимической реакции на α-фетопротеин.

У большинства пациенток (девочек или молодых девушек) заболевание проявляется болью в животе и быстро растущим образованием в полости таза. Опухоль обычно поражает один яичник, но растет быстро и агрессивно. Раньше эти опухоли практически всегда приводили к летальному исходу в течение 2 лет с момента постановки диагноза, но комбинированная химиотерапия в некоторой степени улучшает исход этого заболевания.

Хориокарцинома

Хориокарцинома, как и опухоль желточного мешка, является примером экстраэмбриональной дифференцировки злокачественных зародышевых клеток. Считается, что хориокарцинома имеет герминогенное происхождение только при развитии ее у девочек в препубертатном периоде, поскольку позднее нельзя исключать развитие хориокарциномы из эктопической беременности (в яичнике).

Большинство хориокарцином яичников развивается в комбинации с другими герминогенными опухолями. Изолированные хориокарциномы наблюдаются крайне редко. По гистологическому строению хориокарциномы яичников идентичны более частым хориокарциномам плаценты. В яичниках развиваются агрессивные опухоли, которые к моменту постановки диагноза уже имеют гематогенные метастазы в легкие, печень, кости и другие внутренние органы. Подобно другим хориокарциномам, хориокарцинома яичников продуцирует большое количество ХГЧ, что иногда помогает поставить диагноз или определить рецидив заболевания. Но в отличие от хориокарцином, развивающихся в ткани плаценты, хориокарциномы яичников обычно нечувствительны к химиотерапии и часто являются фатальными.

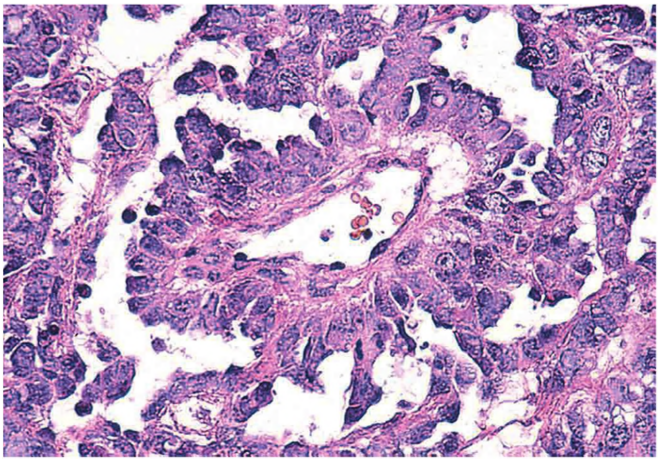


РИС. 22.47 Тельце Шиллера–Дюваля в карциноме желточного мешка.

Другие герминогенные опухоли

К другим герминогенным опухолям относят: (1) эмбриональную карциному (высокозлокачественную опухоль из примитивных эмбриональных элементов, гистологически сходную с опухолями, развивающимися в яичках; *см.* главу 21) [75]; (2) полиэмбриому (злокачественную опухоль, содержащую так называемые эмбриоидные тельца); (3) смешанные герминогенные опухоли, содержащие различные комбинации дисгерминомы, тератомы, опухоли желточного мешка и хориокарциномы.

ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА

Эти опухоли развиваются из стромы яичников, которая, в свою очередь, образуется из половых тяжей эмбриональных гонад. Поскольку недифференцированная мезенхима гонад является предшественником специфических клеток в мужских (клетки Сертоли и Лейдига) и в женских (гранулезные клетки и тека-клетки) половых железах, в яичниках могут развиваться опухоли, напоминающие все эти клеточные типы [102]. В связи с тем что некоторые из этих клеток в норме секретируют эстрогены (гранулезные клетки и тека-клетки) или андрогены (клетки Лейдига), опухоли могут сопровождаться признаками феминизации (гранулезо-текаклеточные опухоли) или маскулинизации (опухоли из клеток Лейдига).

Гранулезо-текаклеточные опухоли

Под этим названием объединены опухоли яичников, представленные различными сочетаниями клеток с гранулезоклеточной и текаклеточной дифференцировкой. В совокупности эти опухоли составляют ≈ 5% всех опухолей яичников и могут быть выявлены в любом возрасте, но ≈ 70% из них развиваются у женщин в постменопаузе.

Морфология. Гранулезоклеточные опухоли обычно являются односторонними и по размеру варьируют от микроскопических очагов до крупных солидных и кистозных инкапсулированных образований. Опухоли, обладающие гормональной активностью, на разрезе имеют желтый цвет из-за наличия липидов внутри клеток. Опухоли, состоящие только из тека-клеток (текомы), представляют собой солидные опухоли плотной консистенции.

Гранулезоклеточный компонент таких опухолей разнообразен. Мелкие кубические или полигональные клетки могут расти в виде анастомозирующих тяжей, пластов или цепочек (рис. 22.48А). В редких случаях определяются мелкие, отдельно лежащие, фолликулоподобные структуры, заполненные ацидофильным материалом и напоминающие незрелые фолликулы (тельца Колл–Экснера). При наличии таких структур диагноз не вызывает сомнений. Компонент текомы состоит из скоплений либо пластов кубических или полигональных клеток. В некоторых опухолях гранулезные клетки или тека-клетки могут быть округлыми и иметь хорошо выраженную цитоплазму, что является характерным

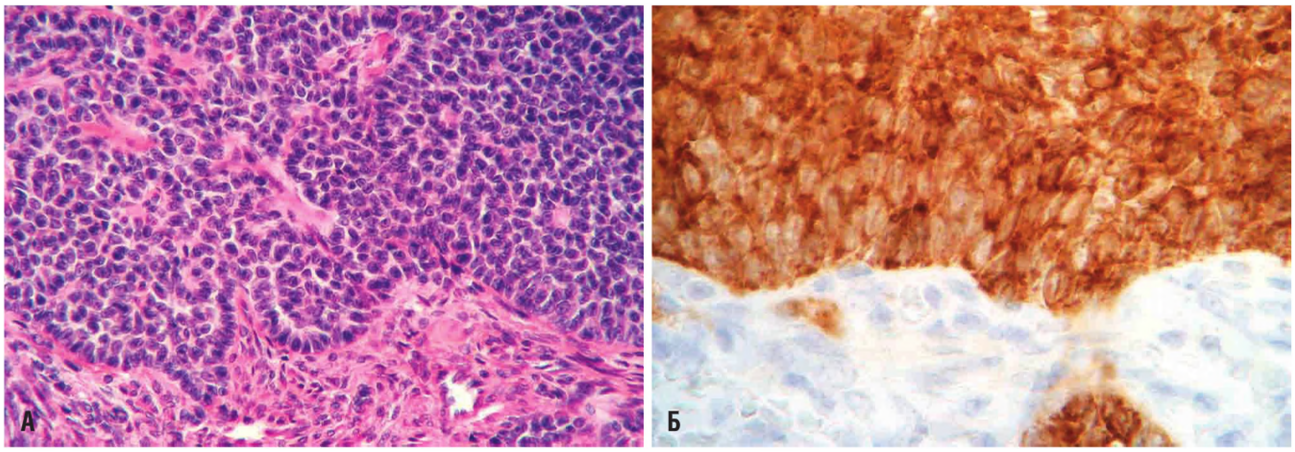


РИС. 22.48 Гранулезоклеточная опухоль. **(А)** Опухолевые клетки формируют пласты, чередующиеся с мелкими фолликулоподобными структурами (тельца Колл–Экснера). **(Б)** Выраженная реакция при иммуногистохимическом исследовании с антителами к ингибину, типичная для данных опухолей.

признаком лютеинизации (так называемые *лютеинизированные гранулезо-текаклеточные опухоли*).

Гранулезоклеточные опухоли имеют важное клиническое значение по двум причинам: (1) они способны продуцировать большое количество эстрогенов; (2) есть небольшой, но явный риск малигнизации гранулезоклеточного компонента. Функционально активные опухоли у девочек (ювенильные гранулезоклеточные опухоли) могут приводить к преждевременному половому созреванию. У взрослых женщин гранулезо-текаклеточные опухоли могут сопровождаться гиперплазией эндометрия, кистозной болезнью молочных желез и карциномой эндометрия. Со временем карцинома эндометрия развивается у 10–15% женщин с гормонпродуцирующими гранулезо-текаклеточными опухолями. Иногда гранулезоклеточные опухоли вырабатывают андрогены, что приводит к маскулинизации женщины.

Все гранулезоклеточные опухоли имеют злокачественный потенциал, но по гистологическим признакам достаточно трудно предсказать их биологическое поведение [102]. Частота злокачественных форм данных опухолей варьирует от 5 до 25%. Однако злокачественные гранулезо-текаклеточные опухоли характеризуются вялым течением, причем местные рецидивы могут быть успешно удалены хирургически. Рецидивы с вовлечением малого таза и органов брюшной полости могут развиваться через 10–20 лет после удаления первичной опухоли. 10-летняя выживаемость составляет ≈ 85%. Опухоли из преимущественно тека-клеток практически никогда не малигнизируются.

Гранулезоклеточные опухоли сопровождаются повышением в тканях и сыворотке концентрации *ингибина*, выделяемого гранулезными клетками. Этот биомаркер полезен для диагностики гранулезоклеточных и других опухолей стромы полового тяжа, а также при оценке эффективности лечения этих опухолей (*см.* рис. 22.48Б) [103].

Фибромы, текомы и фибротекомы

Опухоли, развивающиеся из стромы яичников и построенные из фибробластов (фибромы) или крупных веретенообразных клеток с включениями липидов (текомы), встречаются относительно часто и составляют ≈ 4% всех опухолей яичников. Многие опухоли содержат оба типа клеток, поэтому эти опухоли называют *фибротекомами* (рис. 22.49А). Чистые текомы наблюдаются редко, однако опухоли, в которых эти клетки преобладают, могут быть гормонально активными.

Фибромы яичников в 90% случаев являются односторонними и обычно представляют собой солидные округлые или дольчатые инкапсулированные плотные образования серо-белого цвета, покрытые блестящей интактной серозной оболочкой яичника (*см.* рис.

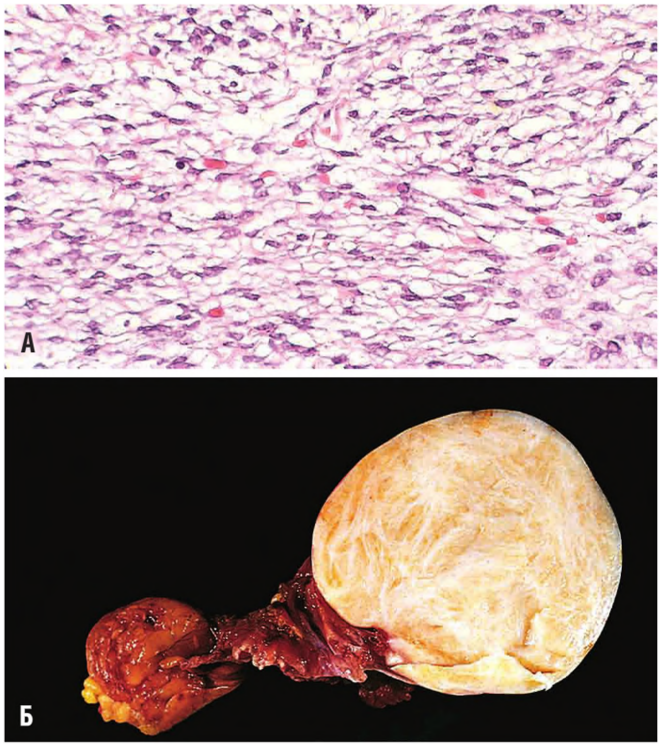


РИС. 22.49 **(А)** Фибротекома из округлых дифференцированных стромальных клеток со свойствами тека-клеток. **(Б)** Крупная фиброма яичника плотной консистенции имеет на разрезе белый цвет (*справа*) (рядом маточная труба).

22.49Б). При гистологическом исследовании видно, что опухоли состоят из высокодифференцированных фибробластов и скудной волокнистой соединительной ткани. Могут определяться участки текаклеточной дифференцировки.

Большинство таких опухолей — чистые фибромы, которые не обладают гормональной активностью. Опухоль локализуется в малом тазу, иногда сопровождается болевым синдромом, а также состояниями: синдромом Мейгса и синдромом базально-клеточного невуса. При *синдроме Мейгса* сочетаются симптомы: опухоль яичника, асцит и гидроторакс. Причины этого синдрома неизвестны. Асцит обнаруживается в ≈ 40% случаев при опухолях диаметром более 6 см. Реже наблюдается гидроторакс, обычно только правосторонний. Вторым состоянием, связанным с фибромой яичника, является *синдром базально-клеточного невуса* (*см.* главу 25). Подавляющее большинство фибром, фибротеком и теком являются доброкачественными. Редко наблюдаются ячеистые фибромы с повышенной митотической активностью и увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Такие фибромы могут иметь злокачественное течение, поэтому их называют *фибросаркомами* [104].

Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига

Элементы опухолей из клеток Сертоли и Лейдига (андробластом) структурно сходны с клетками яичек на разных стадиях развития [105]. Эти опухоли часто приводят к маскулинизации или дефеминизации женщин, а некоторые обладают эстрогеноподобными эффектами. Опухоли наблюдаются у женщин всех возрастов, но пик заболеваемости приходится на возраст 10–30 лет. Эмбриогенетическое происхождение клеток Сертоли и Лейдига (мужских стромальных клеток) остается загадкой. Опухоли односторонние и могут напоминать гранулезо-текаклеточные опухоли.

Морфология. Опухоли обычно имеют солидную структуру, а цвет варьирует от сероватого до желтовато-коричневого (рис. 22.50А). При гистологическом исследовании в высокодифференцированных опухолях выявляются канальцы из клеток Сертоли или Лейдига, окруженные стромой (*см.* рис. 22.50Б). В промежуточных формах определяются только очертания незрелых канальцев и крупные эозинофильные клетки Лейдига. Низкодифференцированные опухоли характеризуются саркоматозным ростом с беспорядочным расположением тяжей эпителиальных клеток, клетки Лейдига могут отсутствовать. В некоторых опухолях могут обнаруживаться другие гетерологичные элементы, например муцинозные железы, костные и хрящевые структуры.

Частота рецидивов или метастазирования опухолей из клеток Сертоли и Лейдига не превышает 5%. Эти опухоли могут нарушать у девочек половое созревание по женскому типу, а у женщин вызвать дефеминизацию, проявляющуюся атрофией молочных желез, аменореей, бесплодием и потерей волос. Синдром вирилизации может прогрессировать вплоть до гирсутизма, характеризующегося оволосением по мужскому типу, гипертрофией клитора и изменением тембра голоса.

Другие опухоли стромы полового тяжа

В воротах яичников в норме содержатся скопления полигональных клеток, сгруппированные вокруг сосудов (*гилюсные клетки*, или *клетки ворот яичника*). Из этих клеток развиваются редкие односторонние *гилюсно-клеточные опухоли* (другие названия — *адренокортикоидные аденомы яичников*, *опухоли из клеток Лейдига*). При гистологическом исследовании эти опухоли состоят из крупных клеток с четкими очертаниями, содержащими липиды. Обычно определяются цитоплазматические включения, характерные для клеток Лейдига (*кристаллы Рейнке*). У женщин с гилюсно-клеточными опухолями обычно наблюдаются признаки маскулинизации, гирсутизм, изменение голоса и увеличение клитора. Самый типичный лабораторный показатель — повышенный уровень экскреции 17-кетостероидов, не снижающийся при приеме кортизона. Лечение заключается в хирургическом удалении опухоли. Истинные гилюсно-клеточные опухоли практически всегда доброкачественные. В редких

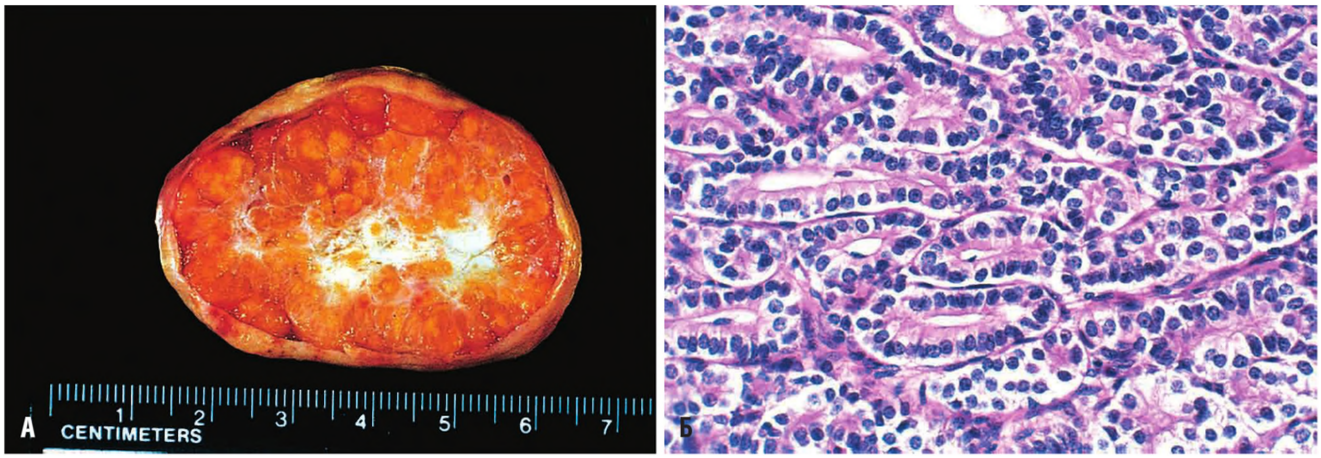


РИС. 22.50 Опухоль из клеток Сертоли. **(А)** Характерный золотисто-желтый цвет опухоли. **(Б)** Канальцы из высокодифференцированных клеток Сертоли [предоставлено Dr. William Welch, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

случаях гистологически сходные опухоли развиваются в строме коркового вещества яичников (*негилюсные опухоли из клеток Лейдига*).

Изредка в строме яичника могут развиваться опухоли только из лютеинизированных клеток. Такие опухоли представляют собой небольшие (диаметром менее 3 см) образования. Такие опухоли проявляются клинически гиперандрогенемией, гиперэстрогенемией или гиперпрогестеронемией.

Как указано ранее, во время беременности в яичниках может определяться микроскопическая узелковая пролиферация тека-клеток в ответ на действие гонадотропинов. Реже формируется так называемая *лютеома беременности*, которая имеет выраженное сходство с желтым телом. Такие опухоли сопровождаются вирилизацией беременных женщин и новорожденных женского пола.

Гонадобластома является редкой опухолью из половых клеток и клеток стромы полового тяжа. Она наблюдается у лиц с нарушением полового созревания. Злокачественный потенциал таких опухолей яичников неизвестен. 80% пациентов имеют женский фенотип, а 20% — мужской фенотип с неопустившимися яичками и женскими вторичными половыми признаками. При микроскопическом исследовании опухоль состоит из сочетания половых клеток и производных стромы полового тяжа, напоминающих незрелые клетки Сертоли и гранулезные клетки, формирующие гнездные скопления. В 50% случаев также наблюдается дисгерминома. При радикальном удалении опухоли прогноз благоприятный [106].

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Чаще всего в яичники метастазируют опухоли поверхностного эпителия — новообразования матки, маточных труб, противоположного яичника или тазовой брюшины. Самыми частыми опухолями другого происхождения, метастазирующими в яичники, являются карциномы молочной железы и ЖКТ, включая рак толстой кишки, желудка, желчных протоков и поджелудочной железы. В эту группу также входят редкие псевдомиксомы брюшины, развивающиеся из опухолей червеобразного отростка. Классический вариант метастазов карциномы ЖКТ в яичники называют *опухолью Крукенберга*. Она характеризуется двухсторонним поражением в виде узлов из продуцирующих слизь перстневидных атипичных клеток [7].

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТЫ

Патология беременности и плаценты — важная причина врожденных пороков развития, задержки внутриутробного развития, внутриутробной и перинатальной смертности, материнской смертности и многих заболеваний матери и ребенка [8]. В данном разделе будут обсуждены только некоторые нарушения, при которых морфологические изменения помогают понять клинические проявления заболевания. Представленный далее материал поделен на несколько разделов: патология ранних сроков беременности, патология поздних сроков беременности и гестационная трофобластическая болезнь.

Опишем уникальную структуру плаценты, что позволит лучше понять суть изменений этого органа, лежащих в основе различных патологических состояний. Плацента состоит из ворсин (рис. 22.51), которые образуются из хориона и формируют широкую контактную поверхность между кровеносными системами матери и плода. В зрелой плаценте кровь матери проникает в межворсинчатое пространство через артерии эндометрия (спиральные артерии) и циркулирует вокруг ворсин, обеспечивая обмен газами и питательными веществами (рис. 22.52). Деоксигенированная кровь матери возвращается из межворсинчатого пространства к децидуальной ткани и поступает в эндометриальные вены. Деоксигенированная кровь плода поступает к плаценте через две пупочные артерии, которые затем радиально разветвляются и образуют хорионические артерии. Хорионические артерии также разветвляются и проникают в ворсины, где формируют обширную сеть капилляров, обеспечивающую тесный контакт крови плода и матери. Диффузия газов и питательных веществ происходит через эндотелиальные клетки капилляров ворсин и разреженные участки синцитиотрофобласта и цитотрофобласта. В норме кровь матери и плода никогда не смешивается. Оксигенированная в плаценте кровь возвращается к плоду через единственную пупочную вену.

Патология ранних сроков беременности

САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ АБОРТ

Самопроизвольный аборт, или *выкидыш*, — это спонтанное прерывание беременности на сроке до 20 нед. В большинстве случаев самопроизвольный аборт происходит на сроках до 12 нед гестации. Самопроизвольным абортом заканчиваются 10–15% клинически распознанных беременностей, однако при использовании чувствительных тестов для определения уровня ХГЧ было установлено, что еще ≈ 22% беременностей у относительно здоровых женщин прерываются само-

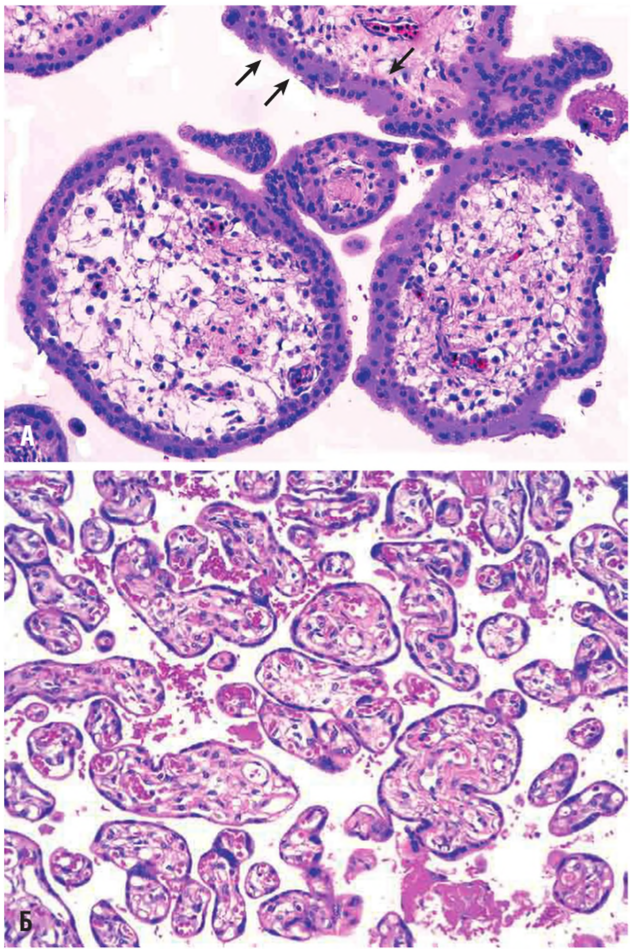


РИС. 22.51 **(А)** Ворсины хориона в I триместре беременности представляют собой нежную сетчатую строму, окруженную двумя слоями эпителия: наружный слой представлен синцитиотрофобластом (*две стрелки*), а внутренний слой — цитотрофобластом (*одна стрелка*). **(Б)** Ворсины хориона в III триместре беременности представляют собой строму с плотной сетью дилатированных капилляров, окруженную тонким слоем синцитиотрофобласта с цитотрофобластом. Увеличение одинаковое на **(А)** и **(Б)**.

произвольно на более ранних сроках [107]. Причины самопроизвольного аборта могут быть связаны как с беременной женщиной, так и с эмбрионом. В ≈ 50% ранних самопроизвольных абортов отмечаются такие хромосомные нарушения, как анеуплоидия, полиплоидия и транслокации. Еще одной причиной являются генетические нарушения, которые не всегда удается выявить при рутинном генетическом исследовании. Материнские факторы: нарушения фазы желтого тела, неконтролируемый СД и другие эндокринные заболевания. Органическая патология матки, в частности подслизистые лейомиомы, полипы эндометрия или пороки развития матки, могут препятствовать адекватной имплантации эмбриона. Системные заболевания, поражающие кровеносную систему беременной, например антифосфолипидный синдром, коагулопатии и гипертензия, также могут способствовать прерыванию беременности. Причиной самопроизвольного аборта могут стать бактериальные инфекции (например, инфицирование *Toxoplasma* spp., *Mycoplasma* spp. и *Listeria* spp.) и вирусные инфекции. Восходящая инфекция особенно часто отмечается при спонтанном прерывании беременности во II триместре [8]. Однако во многих случаях механизмы, лежащие в основе этой патологии беременности, остаются неустановленными.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Термин «эктопическая беременность» используют в тех случаях, когда имплантация эмбриона происходит вне полости матки, чаще всего (≈ 90%) — во внематочной части маточной трубы. Также эмбрион может имплантироваться в яичник, брюшную полость и внутриматочную часть маточной трубы (беременность в рудиментарном роге матки). Частота эктопической беременности составляет 1 наблюдение на 150 беременностей. Самым важным предрасполагающим фактором (35–50%) является предшествующее воспаление органов малого таза, приводящее к рубцовой деформации маточных труб (*хронический фолликулярный сальпингит*). Есть и другие факторы, которые могут привести к спаечному процессу в брюшной полости с последующим нарушением проходимости маточных труб: аппендицит, эндометриоз и хирургическое вмешательство. В некоторых наблюдениях трубной беременности маточные трубы были не изменены. Использование внутриматочных контрацептивов повышает риск эктопической беременности в ≈ 2,5 раза [108].

Предполагается, что редкая яичниковая беременность является результатом задержки оплодотворенной яйцеклетки в фолликуле непосредственно в момент его разрыва. Брюшная беременность может развиться, когда оплодотворенная яйцеклетка не попадает в маточную трубу или выпадает из ее фимбриального конца. Независимо от локализации оплодотворенная яйцеклетка начинает развиваться с образованием ткани плаценты, амниотического мешка и зародыша, а в месте имплантации могут происходить децидуальные изменения стромы.

Морфология. Трубная беременность чаще всего становится причиной *гематосальпинкса* (заполненный кровью просвет маточной трубы), поэтому всегда следует подозревать трубную беременность при наличии трубной гематомы. Сначала эмбриональный мешок, окруженный хорионом с незрелыми ворсинами, имплантируется в маточную трубу. Со временем клетки трофобласта и ворсины хориона начинают проникать в стенку маточной трубы подобно тому, как это происходит в матке во время нормальной беременности. Однако в маточной трубе отсутствует адекватная децидуализация стромы, а растущий эмбрион растягивает маточную трубу, приводя к истончению и разрыву ее стенки. Разрыв маточной трубы часто завершается массивным внутрибрюшным кровотечением. Изредка трубная беременность может подвергаться спонтанной регрессии с рассасыванием продуктов зачатия. Еще реже трубная беременность прерывается и эмбрион выходит через фимбриальный конец трубы в брюшную полость (*трубный аборт*).

Клинические признаки. Течение эктопической беременности, как правило, прерывается резкой болью

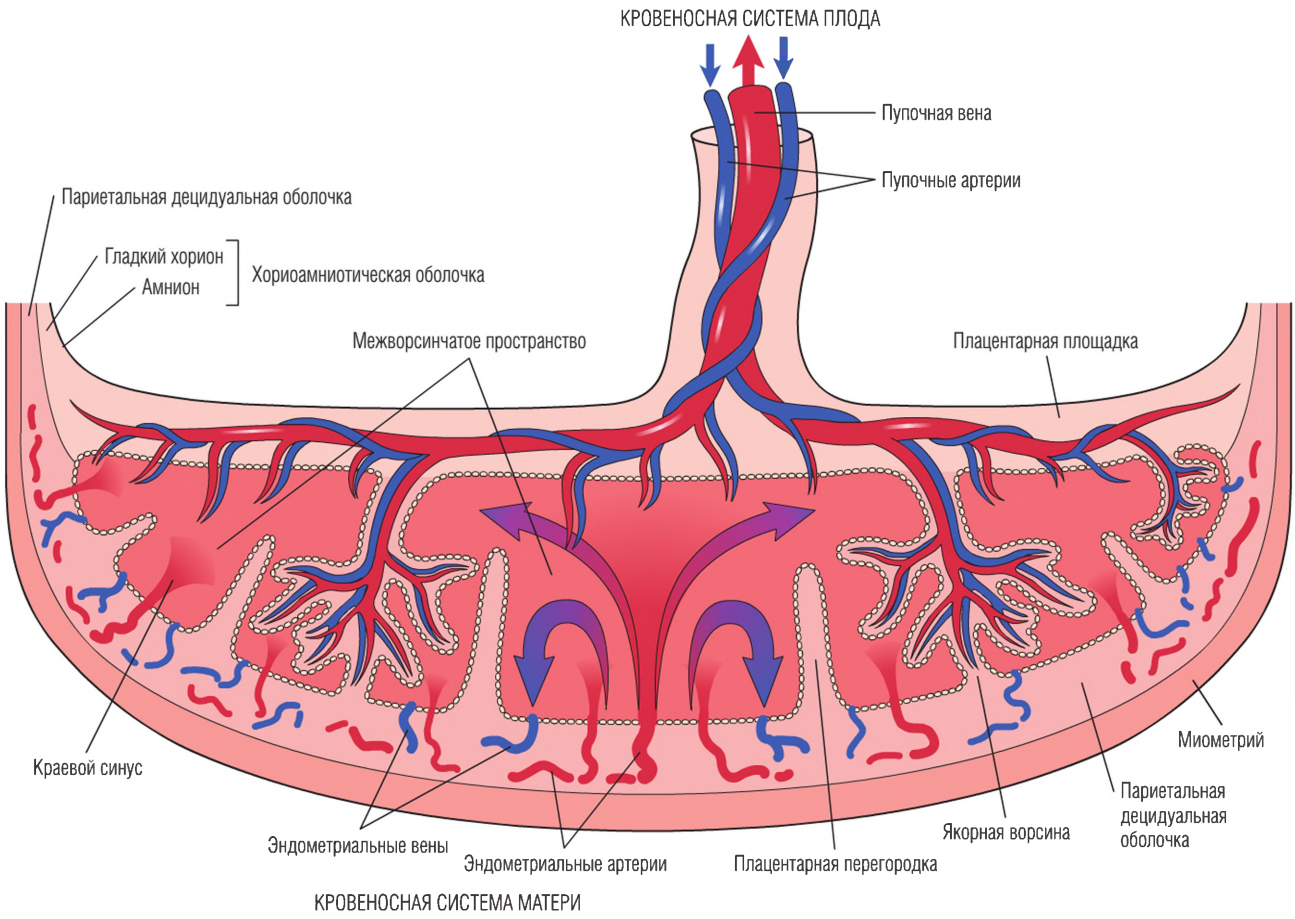


РИС. 22.52 Анатомическое строение плаценты. Границей с миометрием является слой децидуальной ткани, через который проходят материнские сосуды, обеспечивающие приток и отток крови в межворсинчатое пространство. Пупочные сосуды разветвляются и заканчиваются в ворсинах плаценты, где происходит обмен питательными веществами.

в животе (обычно на 6-й неделе после последней нормальной менструации) в результате разрыва трубы и кровотечения в малый таз. В такой ситуации нужна неотложная медицинская помощь, поскольку возможно быстрое развитие геморрагического шока с симптомами острого живота (именно поэтому так важна ранняя диагностика эктопической беременности). В диагностике помогают определение уровня ХГЧ, УЗИ и лапароскопия. В биоптатах эндометрия децидуальные изменения стромы могут как определяться, так и отсутствовать, но ворсины хориона и фрагменты зоны имплантации не обнаруживаются (за исключением крайне редкой так называемой *двойной беременности*).

Патология поздних сроков беременности

Многие патологии III триместра беременности обусловлены сложной анатомией зрелой плаценты. Полная остановка кровотока через пуповину (по разным причинам) может привести к гибели плода. Восходящие инфекции, поражающие плодные оболочки, могут стать причиной их преждевременного разрыва и преждевременных родов. Ретроплацентарное кровотечение с последующей отслойкой плаценты угрожает жизни матери и плода. Разрыв плодных сосудов в терминальных ворсинах может приводить к значительной потере крови у плода, сопровождающейся дистрессом плода или его гибелью. Нарушение маточно-плацентарного кровотока может быть вызвано дефектами плацентации или аномалиями развития плаценты, а также сосудистыми заболеваниями беременной. Последствия могут варьировать от слабовыраженной задержки внутриутробного роста плода до тяжелой маточно-плацентарной гипоксии и развития у беременной преэклампсии.

ПЛАЦЕНТА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Двухплодная беременность развивается при оплодотворении двух яйцеклеток (*дизиготная двойня*) или при разделении одной оплодотворенной яйцеклетки (*монозиготная двойня*). При двухплодной беременности плацента может быть: (1) диамниотической дихориальной (а также слившейся); (2) диамниотической монохориальной; (3) моноамниотической монохориальной (рис. 22.53). Монохориальная плацента бывает при монозиготных двойнях. В зависимости от того, когда происходит разделение оплодотворенной яйцеклетки, формируются один или два амниотических мешка. Дихориальная плацента может быть как

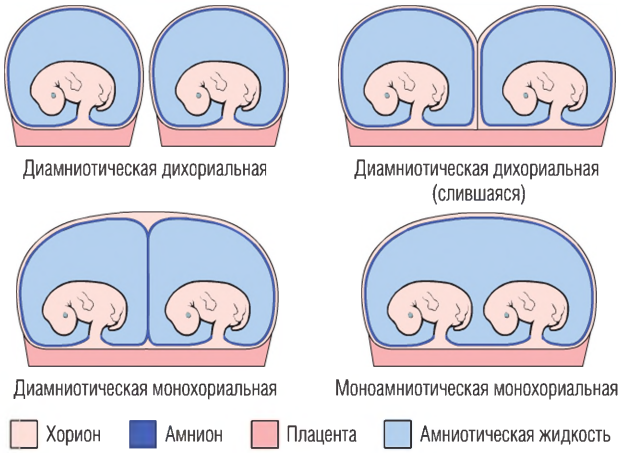


РИС. 22.53 Различные типы плацентации при двухплодной беременности [Gersell D et al.: Diseases of the placenta. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1994].

при монозиготных, так и при дизиготных двойнях и не имеет специфических признаков.

Одним из осложнений монохориальной двухплодной беременности является фето-фетальный трансфузионный синдром. Во всех монохориальных плацентах существуют сосудистые анастомозы между кровеносными системами близнецов. В некоторых случаях происходит патологический сброс крови через артериовенозный шунт от одного плода другому. При выраженном сбросе и дисбалансе кровотока резкое несоответствие объемов циркулирующей крови у плодов может привести к развитию фето-фетального трансфузионного синдрома и гибели одного или обоих плодов.

НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Нарушения имплантации плаценты могут оказывать большое влияние на исход беременности. *Предлежание плаценты* — это состояние, при котором плацента имплантируется в области нижнего маточного сегмента или шейки матки, что часто приводит к опасному кровотечению в III триместре беременности. При полном предлежании плацента полностью закрывает внутренний зев шейки матки, что является показанием к родоразрешению путем кесарева сечения с целью предупреждения разрыва плаценты и фатального для матери кровотечения во время естественных родах. *Приращение плаценты* — это частичное или полное отсутствие децидуальной оболочки с плотным прикреплением ворсин хориона напрямую к миометрию, что приводит к нарушению отделения плаценты после родов. Это состояние — серьезная причина послеродовых кровотечений, которые зачастую бывают опасны для жизни матери. Предрасполагающими факторами являются предлежание плаценты (≈ 60%) и роды путем кесарева сечения в анамнезе.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Возбудитель проникает в плаценту: (1) в результате восходящего инфицирования через родовой канал (самый частый вариант); (2) гематогенным путем (трансплацентарно). Практически всегда это бактериальные инфекции. Очаговое инфицирование микроорганизмами плодных оболочек часто приводит к их преждевременному разрыву и, как следствие, к преждевременным родам. Амниотическая жидкость может быть мутной, с гнойным экссудатом, а при гистологическом исследовании определяется инфильтрация нейтрофилами хорионической и амниотической частей плодных оболочек, сопровождающаяся отеком и полнокровием сосудов (рис. 22.54А, Б). Инфекция часто вызывает

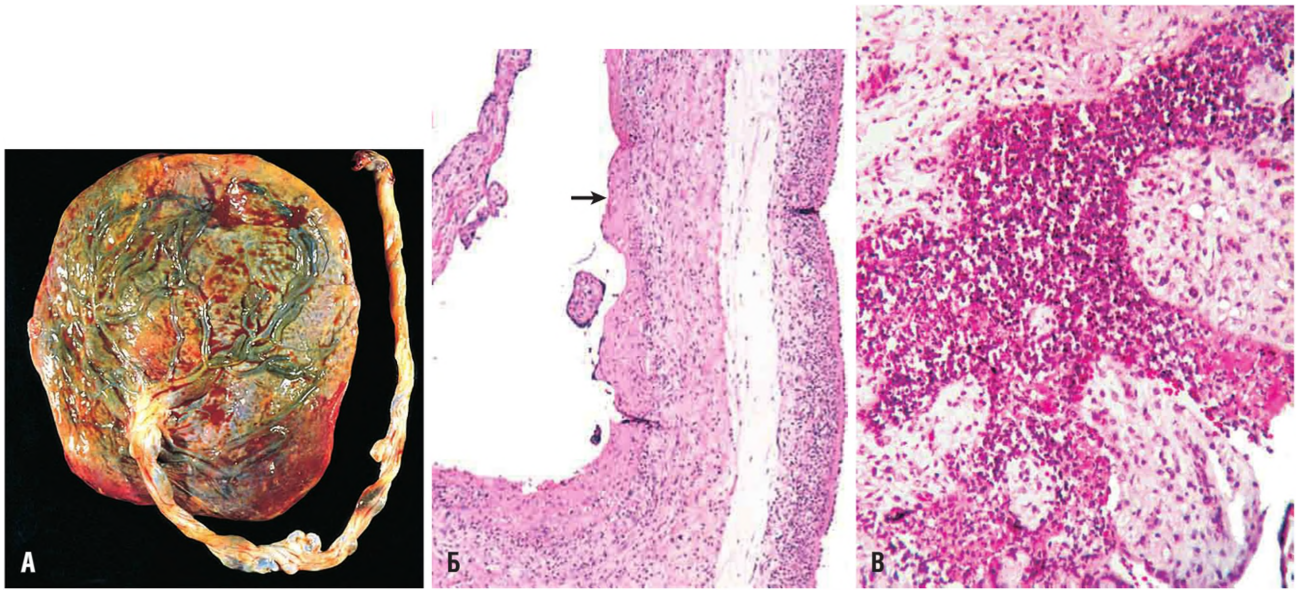


РИС. 22.54 Острый хориоамнионит. **(А)** При макроскопическом исследовании определяется тусклая зеленоватая оболочка плаценты. **(Б)** Плотная воспалительная экссудация на поверхности амниона (*стрелка*). **(В)** Острый некротизирующий виллит, возникший в результате инфекции, вызванной *Listeria* spp.

реакцию со стороны плода в виде васкулита сосудов пуповины и плацентарной площадки. Изредка бактериальная инфекция развивается в случае гематогенного распространения возбудителей, при этом в ворсинах плаценты выявляются клетки острого воспаления (*острый виллит*) (*см.* рис. 22.54В).

Плаценту могут поражать и некоторые гематогенные инфекции, в частности группы TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, а также другие вирусные и бактериальные инфекции, например сифилис). В результате в ворсинах плаценты появляются воспалительные инфильтраты, обычно из клеток хронического воспаления (*хронический виллит*). Часто причина хронического виллита остается неясной, но может быть связана с иммунными нарушениями (*см.* главу 10) [8].

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ

Преэклампсия представляет собой системный синдром, характеризующийся распространенной дисфункцией эндотелия у беременных и клинически проявляющийся гипертензией, отеками и протеинурией. Преэклампсия развивается у 3–5% беременных, обычно в последнем триместре и чаще во время первой беременности. У некоторых женщин заболевание протекает более серьезно — с развитием судорог. Такую тяжелую форму болезни называют *эклампсией*.

Другими осложнениями системной эндотелиальной дисфункции являются гиперкоагуляция, острая почечная недостаточность и отек легких. У ≈ 10% женщин с тяжелой преэклампсией происходит гемолиз, повышается уровень печеночных ферментов и снижается уровень тромбоцитов, что называют HELLP-синдромом (*см.* главу 18). Преэклампсию необходимо отличать от гипертензии беременных, которая также наблюдается во время беременности, но не сопровождается протеинурией.

Патогенез. Точные механизмы преэклампсии все еще являются предметом изучения, однако ясно, что центральную роль в патогенезе играет плацента, поскольку симптомы заболевания исчезают вскоре после рождения плаценты. Ключевые нарушения при преэклампсии — *системная эндотелиальная дисфункция*, *вазоконстрикция* (приводящая к гипертензии) и *повышение сосудистой проницаемости* (приводящее к протеинурии и отекам). В исследованиях было показано, что эти нарушения в основном обусловлены действием плацентарных факторов, поступающих в материнский кровоток. Несмотря на то что продукция этих факторов и развитие клинических симптомов преэклампсии происходят на поздних сроках беременности, патогенез заболевания тесно связан с нарушениями, возникающими на ранних сроках беременности, и затрагивает процесс плацентации.

Основными патофизиологическими нарушениями при преэклампсии являются:

- *нарушение васкуляризации плаценты*. Начальным звеном патогенеза преэклампсии являются патологическая имплантация трофобласта и отсутствие физиологической трансформации материнских сосудов, необходимой для адекватной перфузии плацентарной площадки [109]. В случае нормальной беременности клетки трофобласта, не связанные с ворсинами хориона, проникают в месте имплантации в децидуальную ткань и децидуальные сосуды, разрушают гладкомышечные клетки сосудистой стенки и замещают материнские эндотелиальные клетки, формируя гибридные фето-материнские сосуды. В результате децидуальные спиральные артерии преобразуются из резистентных сосудов малого калибра в маточно-плацентарные сосуды с большой пропускной способностью, лишенные гладкомышечной оболочки и не реагирующие на вазоконстрикторные стимулы (рис. 22.55). При преэклампсии такое ремоделирование нарушается, в результате на поздних сроках беременности в плаценте происходят циркуляторные повреждения, способствующие ее ишемии;

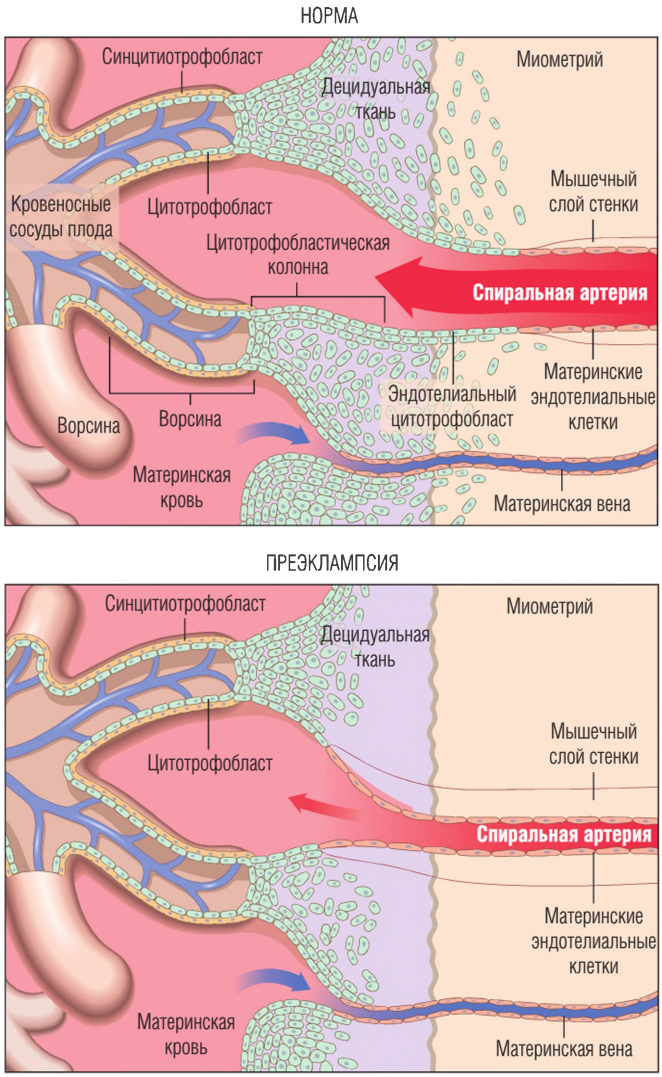


РИС. 22.55 Децидуальные изменения спиральных артерий матки в норме и нарушение их ремоделирования при преэклампсии. Направления кровотока в сосудах указаны стрелками [Maynard S, Epstein FH, Karumanchi, SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. Ann Rev Med. *59*: 61, 2008].

- *эндотелиальная дисфункция и дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов.* Несмотря на отсутствие доказательств, считается, что в ответ на гипоксию ишемизированная плацента выделяет в материнский кровоток вещества, нарушающие баланс циркулирующих ангиогенных и антиангиогенных факторов, что, в свою очередь, приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции и клинических симптомов заболевания [110, 111]. Это подтверждает и тот факт, что концентрация в крови образующихся в плаценте двух антиангиогенных факторов — растворимых fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и эндоглина — в несколько раз выше у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами без осложнений беременности. Гипоксия плаценты вызывает гиперпродукцию sFlt-1 ворсинчатым трофобластом. sFlt-1 — укороченная растворимая форма рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который действует как ложный рецептор, связываясь с VEGF и плацентарным фактором роста в крови и нейтрализуя их проангиогенную активность. Аналогично циркулирующий эндоглин, который представляет собой растворимую форму рецептора TGF-β, может связывать TGF-β и подавлять передачу сигнала рецепторами TGF-β. В норме на поздних сроках беременности уровни sFlt-1 и эндоглина в крови повышаются, а уровни плацентарного фактора роста и VEGF снижаются, что приводит к понижению ангиогенной активности. При преэклампсии высокие уровни sFlt-1 и эндоглина ингибируют ангиогенез значительно раньше, чем при нормальной беременности, в результате нарушается развитие сосудистой системы плаценты. Исследования на животных также указывают на роль sFlt-1 и эндоглина в патогенезе эндотелиальной дисфункции. При совместной гиперэкспрессии sFlt-1 и эндоглина у крыс развиваются нефротическая протеинурия, тяжелая гипертензия и задержка роста плода, являющиеся признаками тяжелой преэклампсии, а также признаки HELLP-синдрома, включая повышение концентрации печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и гемолиз. Таким образом, очевидно, что sFlt-1 и эндоглин являются ключевыми медиаторами, включающими плаценту в развитие типичной эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [112]. Такие эффекты sFlt-1 и эндоглина обусловлены их подавляющим влиянием на VEGF и TGF-β-опосредованную продукцию эндотелий-зависимого оксида азота и простагландина I_2. Эндотелий капилляров почек чрезвычайно чувствителен к нарушению местной экспрессии VEGF, что объясняет, почему протеинурия и нарушение функции почек являются самыми ранними маркерами преэклампсии;
- *нарушение коагуляции.* Преэклампсия сопровождается гиперкоагуляцией, при этом тромбоз артериол и капилляров может произойти в любой части тела, но чаще он наблюдается в сосудах печени, почек, головного мозга и гипофиза. Такая гиперкоагуляция, вероятно, связана со снижением выработки эндотелием сосудов простагландина I_2, являющегося сильным антитромботическим фактором, а также с повышенной продукцией прокоагулянтов. Выработку простагландина I_2 стимулируют как VEGF, так и TGF-β, а у женщин с преэклампсией отмечается снижение продукции простагландина I_2 эндотелием.

Морфология. В *плаценте* обнаруживают различные микроскопические изменения, большинство из которых являются следствием нарушения перфузии, ишемии и сосудистых расстройств. Это могут быть:

- инфаркты плаценты, занимающие большую площадь и множественные (мелкие периферические инфаркты плаценты возможны и при нормальной, доношенной беременности). Также присутствуют признаки ишемических изменений в ворсинах хориона и трофобласте: увеличение количества синцитиальных узелков и ускоренное созревание ворсинчатого дерева;
- ретроплацентарные гематомы вследствие кровотечений и нарушения прочности стенки маточно-плацентарных сосудов;
- характерные изменения в сосудах децидуальной оболочки, отражающие нарушение имплантации: тромбоз, отсутствие физиологической перестройки спиральных артерий (*см.* ранее), фибриноидный некроз стенки или накопление липидов в интиме (*острый атероз*) (рис. 22.56).

Изменения в *печени* представлены неравномерными очаговыми субкапсулярными и интрапаренхиматозными кровоизлияниями. При гистологическом исследовании определяются фибриновые тромбы в портальных капиллярах и зоны геморрагического некроза.

Изменения в *почках* очень вариабельны. Поражение клубочков имеет диффузный характер (что определяется при электронной микроскопии) и заключается в выраженном набухании эндотелиальных клеток, отложении фибриноподобного аморфного плотного вещества на эндотелиальной стороне базальной мембраны и

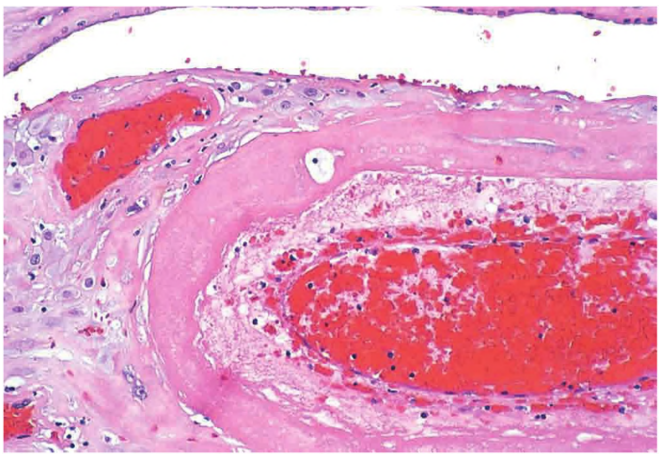


РИС. 22.56 Острый атероз маточных сосудов при эклампсии. Отмечаются фибриноидный некроз стенок сосудов, субэндотелиальные макрофаги и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация [предоставлено Dr. Drucilla J. Roberts, Massachusetts General Hospital, Boston, MA].

гиперплазии мезангиальных клеток. При иммунофлуоресцентном исследовании в клубочках определяется большое количество фибрина. Иногда в клубочках и капиллярах коркового вещества присутствуют фибриновые тромбы. В тяжелых случаях может развиться полная деструкция коры в виде двухстороннего кортикального некроза почек (*см.* главу 20).

В *головном мозге* наряду с тромбозом мелких сосудов могут быть макро- или микроскопические очаги кровоизлияний. Аналогичные изменения часто обнаруживаются в *сердце* и *передней доле гипофиза*.

Клинические признаки. *Преэклампсия* манифестирует чаще всего после 34-й недели беременности, но у женщин с пузырным заносом (*см.* далее) или заболеванием почек, гипертензией или коагулопатией проявляется значительно раньше. Начало заболевания обычно неспецифическое, с гипертензией и отеками, протеинурия присоединяется через несколько дней. Серьезными симптомами, указывающими на тяжелую преэклампсию, при которой нужно срочное родоразрешение, являются головная боль и нарушение зрения. *Эклампсия* характеризуется вовлечением в процесс ЦНС, судорогами и иногда комой.

Лечение преэклампсии зависит от срока беременности и тяжести заболевания. При доношенной беременности методом выбора является родоразрешение независимо от степени тяжести симптомов. При недоношенной беременности, когда родоразрешение ставит под угрозу жизнь плода, в случае умеренно выраженной преэклампсии можно выбрать выжидательную тактику со строгим мониторингом состояния матери и плода. Однако эклампсия, тяжелая преэклампсия с поражением органов-мишеней у матери, нарушением состояния плода или развитием HELLP-синдрома являются показаниями к срочному родоразрешению независимо от срока беременности. Антигипертензивная терапия не влияет на течение заболевания и не улучшает исходы. Протеинурия и гипертензия обычно исчезают через 1–2 нед после родов, за исключением тех случаев, когда заболевания предшествовали беременности. И хотя считают, что преэклампсия не имеет отдаленных последствий, результаты недавних исследований показалпи, что у ≈ 20% женщин через 7 лет после беременности, осложненной преэклампсией, развиваются гипертензия и микроальбуминурия и в 2 раза возрастает риск развития болезней сердца и сосудов головного мозга.

Гестационная трофобластическая болезнь

Гестационная трофобластическая болезнь характеризуется образованием опухолеподобных масс и опухолей, ассоциированных с пролиферативными аномалиями производных трофобласта. К гестационным трофобластическим болезням относят пузырный занос (полный или частичный), инвазивный пузырный занос, хориокарциному и трофобластическую опухоль плацентарной площадки.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

Пузырный занос при гистологическом исследовании характеризуется кистозным расширением ворсин хориона с различной степени пролиферацией трофобласта. Необходимость точной диагностики пузырного заноса обусловлена тем, что он ассоциируется с высоким риском инвазивного заноса (персистирующей трофобластической болезни) или развития хориокарциномы. В прошлом пузырный занос манифестировал аномальным маточным кровотечением у большинства пациенток на 4–5-м месяце беременности. В настоящее время пузырный занос выявляют на ранних сроках беременности (в среднем в 8,5 нед) при рутинном УЗИ. Пузырный занос возможен в любом возрасте, но риск его развития выше в самом начале и в конце репродуктивного периода. По непонятным причинам распространенность заболевания в разных странах значительно варьирует. В США пузырный занос — относительно редкое осложнение беременности (1 наблюдение на 1000–2000 беременностей), однако широко распространен в странах Юго-Восточной Азии (например, в Индонезии частота составляет 1 наблюдение на 100 беременностей) [114]. Цитогенетически и гистологически выделяют два типа пузырных заносов — полный и частичный (рис. 22.57).

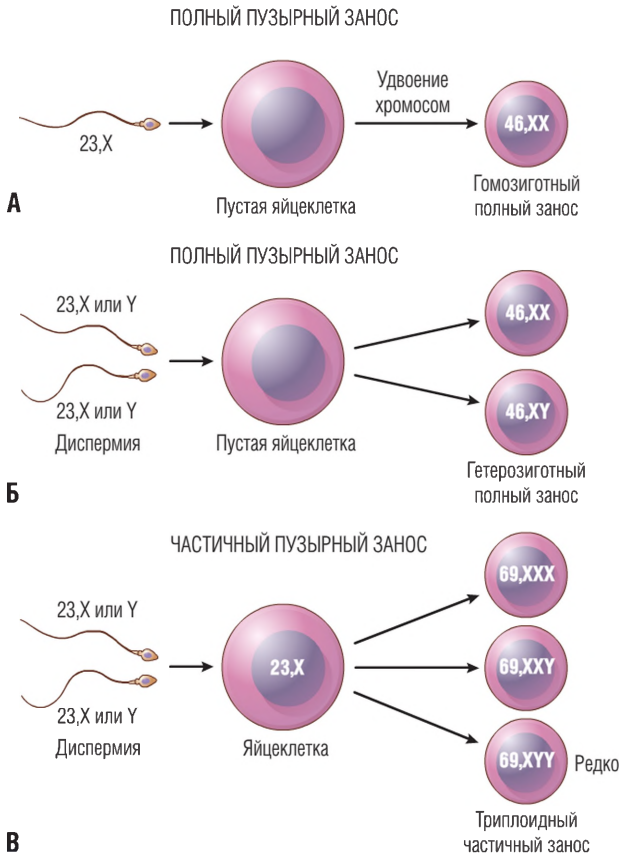


РИС. 22.57 Полный и частичный пузырный занос. **(А)** Полный пузырный занос чаще всего возникает при оплодотворении пустой яйцеклетки одним сперматозоидом с последующим удвоением его хромосом. **(Б)** Реже полный пузырный занос возникает при диспермии (пустую яйцеклетку оплодотворяют два сперматозоида). **(В)** Частичный пузырный занос возникает, когда яйцеклетку оплодотворяют два сперматозоида.

Полный пузырный занос

Полный пузырный занос возникает в результате оплодотворения яйцеклетки, лишенной хромосом (так называемой *пустой яйцеклетки*), при этом генетический материал зиготы является полностью отцовским (феномен, называемый *андрогенезом*) (*см.* рис. 22.57А, Б). 90% зигот имеют диплоидный набор хромосом 46,XX в результате удвоения генетического материала одного сперматозоида, оплодотворившего пустую яйцеклетку. Оставшиеся 10% зигот с генотипом 46,XX или 46,XY образуются в результате оплодотворения пустой яйцеклетки двумя сперматозоидами. При гистологическом исследовании полного пузырного заноса все или практически все ворсины увеличены в размерах, строма отечна и присутствует диффузная гиперплазия трофобласта. При полном пузырном заносе очень редко определяются ядерные эритроциты плода и фрагменты эмбриона, поскольку он погибает на ранних стадиях развития. Риск развития хориокарциномы у женщин с полным пузырным заносом составляет 2,5%.

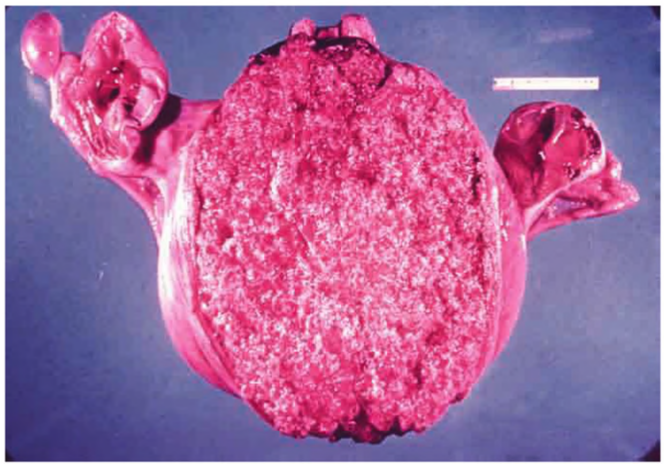


РИС. 22.58 Полный пузырный занос. Отмечается выраженное расширение полости матки за счет похожих на пузырьки ворсин хориона. Слева и справа от матки — яичники и маточные трубы.

Частичный пузырный занос

Частичный пузырный занос возникает в результате оплодотворения яйцеклетки двумя сперматозоидами (*см.* рис. 22.57В). В таком случае кариотип является триплоидным (например, 69,XXY), а иногда даже тетраплоидным (92,XXXY). Фрагменты эмбриона при частичном пузырном заносе выявляют чаще, чем при полном. При частичном пузырном заносе лишь некоторые ворсины имеют отечную строму, тогда как в других ворсинах обнаруживают только небольшие изменения. Пролиферация трофобласта носит очаговый характер и менее выражена, чем при полном пузырном заносе. Частичный пузырный занос в отличие от полного пузырного заноса характеризуется повышенным риском развития персистирующей трофобластической болезни, но риск хориокарциномы остается таким же.

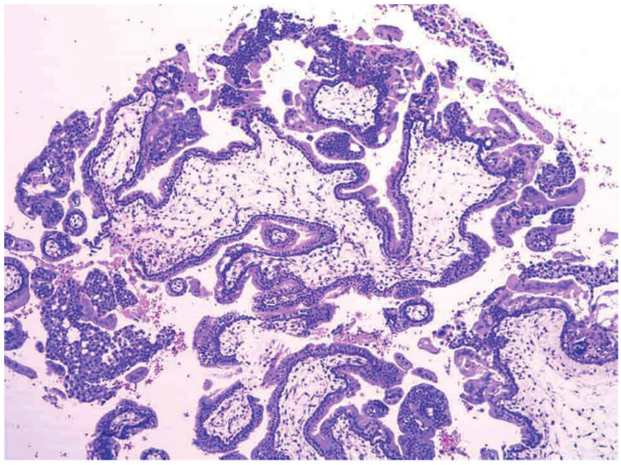


РИС. 22.59 Полный пузырный занос с выраженным увеличением ворсин, их отеком и пролиферацией трофобласта вокруг всей поверхности ворсины (так называемая неполярная пролиферация).

Морфология. Макроскопическая картина классического полного пузырного заноса характеризуется наличием рыхлых масс из тонкостенных полупрозрачных кистозных виноградоподобных структур, представляющих собой раздутые отечные (гидропические) ворсины (рис. 22.58, 22.59). При частичном пузырном заносе часто выявляются фрагменты эмбриона, а изменения ворсин выражены меньше. При гистологическом исследовании полного пузырного заноса изменения затрагивают все или почти все ворсины плаценты. Ворсины хориона при этом увеличены в размерах, имеют фестончатый вид, часто с центрально расположенной полостью (цистерной) и отсутствием сосудов. Однако самые характерные изменения — распространенная пролиферация трофобласта, которая затрагивает всю поверхность ворсин, а также наличие трофобластической пролиферации неворсинчатых участков. В месте имплантации яйцеклетки часто определяются признаки атипии и избыточная пролиферация клеток неворсинчатого трофобласта. При частичных заносах, напротив, увеличение и нарушения структуры затрагивают только часть ворсин. Пролиферация трофобласта выражена умеренно, но может также распространяться по периферии ворсин.

Крайне важно отличать полный пузырный занос от частичного. В неясных случаях может помочь иммуногистохимическое исследование с антителами к p57, который является ингибитором клеточного цикла. Ген *p57/KIP2* на хромосомах, полученных от матери, транскрибируется, а на хромосомах, полученных от отца, подвергается сайленсингу (*геномному импринтингу*). Экспрессия гена *p57/KIP2* определяется в материнской децидуальной ткани, а также в цитотрофобласте и стромальных клетках ворсин, когда в продуктах зачатия присутствует материнский генетический материал (рис. 22.60А). Напротив, при полном пузырном заносе экспрессия белка p57 в цитотрофобласте или стромальных клетках ворсин отсутствует, поскольку в этом случае обе Х-хромосомы происходят из отцовской половой клетки (*см.* рис. 22.60Б).

Клинические признаки. У большинства женщин частичный и ранний полный пузырные заносы сопровождаются самопроизвольным абортом либо беременность прерывают искусственно в связи с выявлением при УЗИ диффузного увеличения ворсин плаценты.

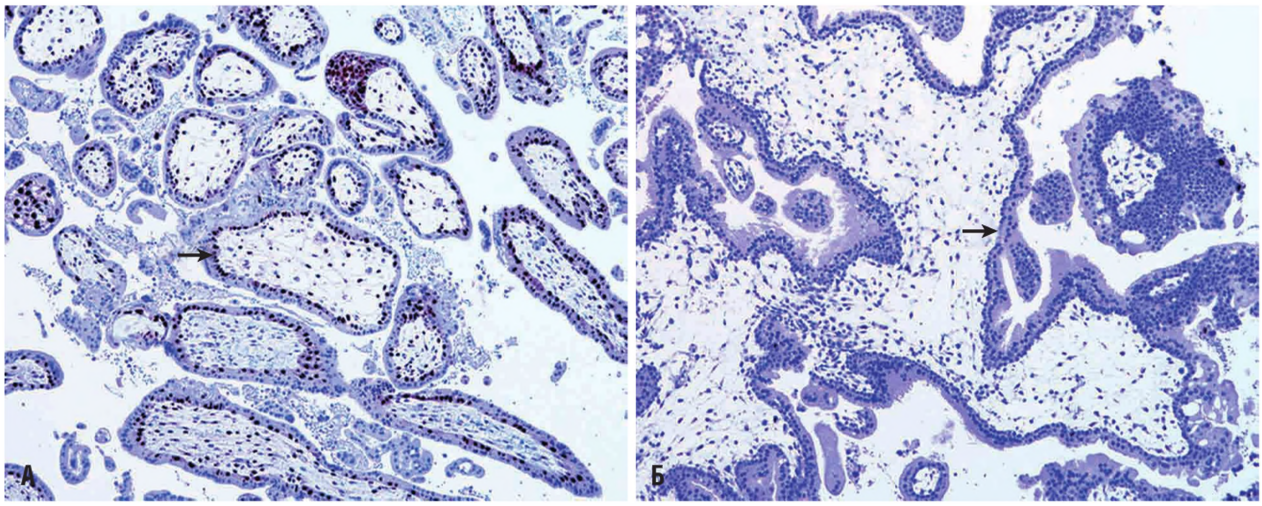


РИС. 22.60 **(А)** Обнаружение p57 в ядрах стромальных клеток ворсин и в цитотрофобласте (*стрелка*) при иммуногистохимической реакции на p57. **(Б)** Отсутствие экспрессии p57 в цитотрофобласте (*стрелка*) и строме ворсин при полном пузырном заносе.

При полных пузырных заносах уровень ХГЧ значительно увеличен по сравнению с нормально протекающей беременностью аналогичного срока. При серийном определении уровня ХГЧ отмечается быстрый рост его концентрации, более выраженный, чем при нормальной одноплодной или даже многоплодной беременности. Пузырный занос в большинстве случаев лечат путем выскабливания полости матки. С целью ранней диагностики персистирующей трофобластической болезни (поскольку до 10% пузырных заносов становятся инвазивными) контролируют уровень ХГЧ в сыворотке крови [115]. Кроме того, 2,5% полных пузырных заносов трансформируются в хориокарциному матки. В норме уровень ХГЧ в сыворотке крови снижается и достигает нулевого значения в течение от 6 мес до 1 года после вмешательства.

ИНВАЗИВНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

Инвазивный пузырный занос характеризуется прорастанием в стенку матки или ее перфорацией (рис. 22.61). Гистологически определяется инвазия гидропических ворсин хориона в миометрий, сопровождающаяся пролиферацией как цитотрофобласта, так и синцитиотрофобласта. Опухоль имеет очагово деструктивный характер роста и может прорастать в окружающие матку ткани и кровеносные сосуды. Гидропические ворсины могут вызывать эмболию сосудов отдаленных органов, например легких и головного мозга, но ворсины не прорастают в этих органах как истинные метастазы, и опухоль в конечном итоге регрессирует даже без химиотерапии. Опухоль клинически проявляется неравномерным увеличением матки и аномальным маточным кровотечением. Всегда сопровождается персистирующим повышением уровня ХГЧ в сыворотке крови и различной степенью лютеинизации яичников. Эффективным методом лечения является химиотерапия, но рост опухоли может привести к разрыву матки и необходимости гистерэктомии.

ХОРИОКАРЦИНОМА

Хориокарцинома матки — злокачественная опухоль из клеток трофобласта, образующаяся после нормальной

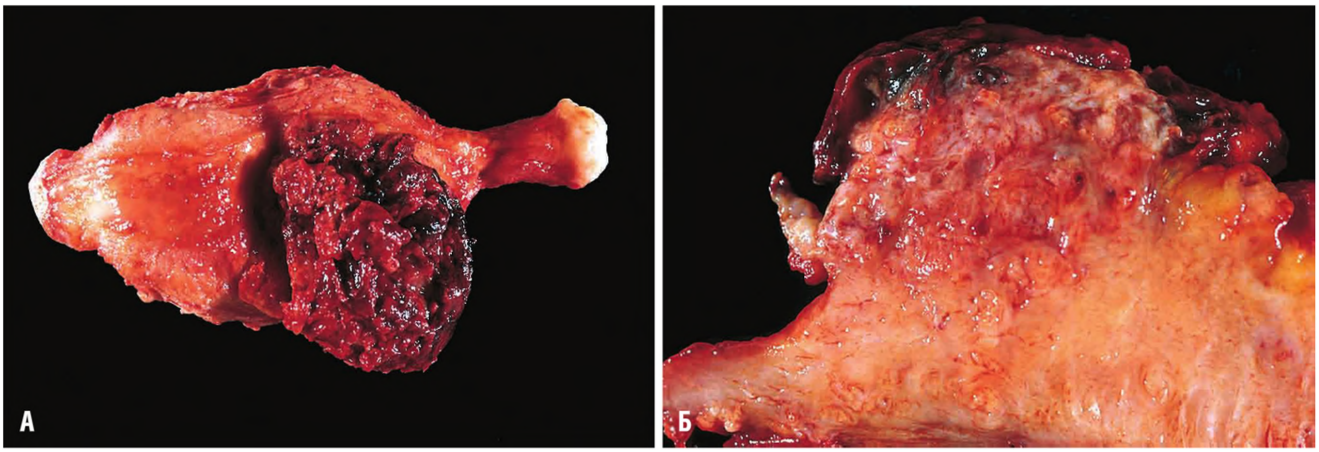


РИС. 22.61 **(А)** Инвазивный пузырный занос в виде кровянистых масс на стенке матки. **(Б)** На разрезе видно прорастание опухоли в миометрий [предоставлено Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

или патологической беременности, в т.ч. внематочной. Хориокарцинома высокоинвазивна и быстро метастазирует. Эффективным методом лечения является химиотерапия.

Частота. В США эта опухоль наблюдается редко (1 случай на 20–30 тыс. беременностей). Намного чаще хориокарцинома встречается в некоторых регионах Африки. Например, в Ибадане (Нигерия) частота хориокарциномы составляет 1 случай на 2500 беременностей. Хориокарциноме предшествуют некоторые состояния: 50% хориокарцином развиваются после пузырных заносов, 25% — после абортов, ≈ 22% возникают во время нормальной беременности (*интраплацентарная хориокарцинома*), а остальные — на фоне эктопической беременности. Крайне редко хориокарциномы, не связанные с беременностью, могут развиваться из герминогенных клеток в яичниках и средостении. Предполагается, что в 1 из 40 наблюдений полных пузырных заносов следует ожидать развития хориокарциномы, тогда как при нормальной беременности она развивается в 1 из 150 тыс. наблюдений.

Морфология. Классическая хориокарцинома — мягкая, мясистого вида опухоль желтовато-белого цвета, с обширными бледными участками ишемического некроза, зонами кистозного размягчения и обширными кровоизлияниями (рис. 22.62А). При гистологическом исследовании она состоит из пролиферирующих синцитиотрофобластов и цитотрофобластов, ворсины хориона при этом отсутствуют (*см.* рис. 22.62Б). Митозы многочисленны и часто патологические. Опухоль растет в подлежащий миометрий, часто проникает в кровеносные и лимфатические сосуды, а в некоторых случаях распространяется на серозную оболочку матки и прилегающие структуры. Из-за быстрого роста опухоли наблюдаются кровоизлияния, ишемический некроз и вторичное воспаление. В фатальных случаях обнаруживаются метастазы в легких, головном мозге, костном мозге, печени и других органах. Иногда метастатическая хориокарцинома выявляется без первичной опухоли в матке или яичниках, вероятно вследствие тотального некроза опухоли.

Клинические признаки. Хориокарцинома матки обычно манифестирует нерегулярными коричневатыми, кровянистыми выделениями из влагалища. Такие выделения могут возникнуть после родоразрешения нормальной беременности или после выскабливания полости матки. Иногда опухоль не проявляет себя в течение нескольких лет после этих событий. Со временем опухоль уже в виде метастазов обнаруживается при рентгенологическом исследовании грудной клетки или костей. Титры ХГЧ превышают таковые при пузырных заносах. Иногда опухоль продуцирует небольшое количество гормона, а некоторые опухоли настолько некротизируются, что становятся функционально неактивными. Характерно обширное распространение метастазов, самой частой локализацией которых являются легкие (50%) и влагалище (30–40%), далее (в порядке убывания частоты) — головной мозг, печень и почки.

Лечение хориокарциномы, связанной с беременностью, и других трофобластических опухолей зависит от типа и стадии опухоли и включает выскабливание, оперативное вмешательство и химиотерапию. Химиотерапия хориокарциномы, связанной с беременностью, очень эффективна и приводит практически к 100% ремиссии и высокой частоте излечений. У многих женщин после химиотерапии в последующем возможны нормальные беременности и роды. Однако хориокарциномы, не связанные с беременностью, более устойчивы к химиотерапии. Считается, что это обусловлено экспрессией в хориокарциномах, связанных с беременностью, отцовских антигенов, что может индуцировать иммунный ответ организма матери.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПЛОЩАДКИ

Трофобластические опухоли плацентарной площадки составляют менее 2% гестационных трофобластических опухолей и представляют собой опухолевую пролиферацию неворсинчатого трофобласта.

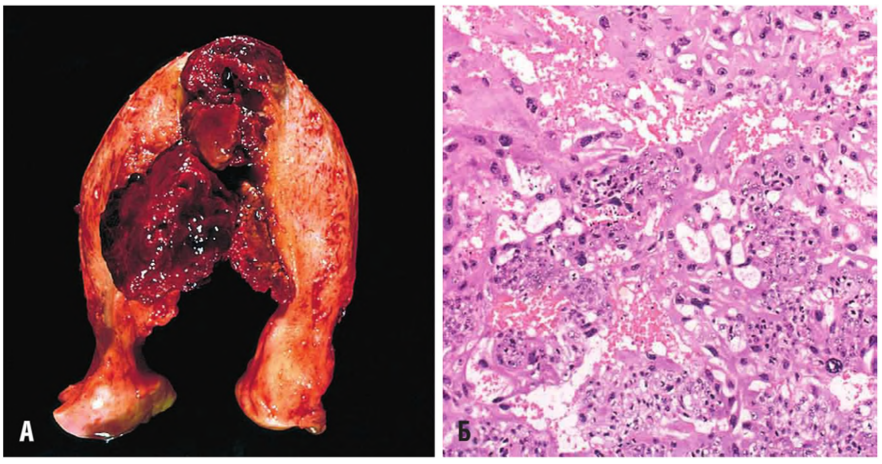


РИС. 22.62 **(А)** Хориокарцинома в виде объемной кровянистой массы, прорастающей в стенку матки. **(Б)** Видны опухолевые структуры из цитотрофобластов и синцитиотрофобластов [предоставлено Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

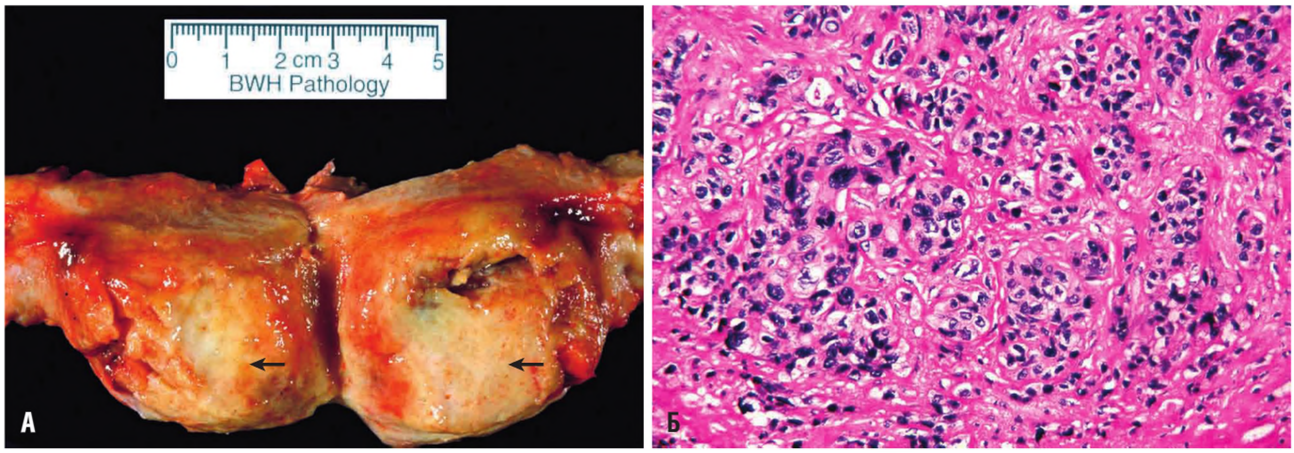


РИС. 22.63 **(А)** Трофобластическая опухоль плацентарной площадки в виде нечетко очерченного образования в миометрии (*стрелки*). **(Б)** Гистологическая картина трофобластической опухоли плацентарной площадки [предоставлено Dr. Bradley J. Quade, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

При нормальной беременности неворсинчатый трофобласт присутствует в зоне имплантации, в скоплениях клеток в паренхиме плаценты, в плацентарной площадке и оболочках плаценты, а синцитиотрофобласт и цитотрофобласт присутствуют только в ворсинах хориона. Нормальный неворсинчатый трофобласт представлен полигональными мононуклеарными клетками с хорошо выраженной цитоплазмой, продуцирующими плацентарный лактоген. При злокачественной трансформации клеток неворсинчатого трофобласта в полости матки формируется трофобластическая опухоль плацентарной площадки (рис. 22.63А), что сопровождается аномальным маточным кровотечением или аменореей и умеренным повышением уровня β-ХГЧ.

Гистологически трофобластическая опухоль плацентарной площадки представлена злокачественными клетками трофобласта, которые диффузно инфильтрируют эндомиометрий (*см.* рис. 22.63Б). Трофобластическая опухоль плацентарной площадки может развиваться во время нормальной беременности (50%), после самопроизвольного аборта (≈ 15%) или пузырного заноса (20%) [116, 117]. Прогноз при локализованной форме болезни или при манифестации после беременности менее чем через 2 года благоприятен. Опухоли, диагностированные на поздних стадиях злокачественного процесса либо через 2 года или более после беременности, имеют неблагоприятный прогноз. Смертность от трофобластической опухоли плацентарной площадки составляет 10–15% [118].

ЛИТЕРАТУРА

1. Robboy S et al. (eds): Embryology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
2. Kurita T et al.: Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (müllerian) epithelial differentiation. Dev Biol 240:194, 2001.
3. Quade BJ et al.: Expression of the p53 homologue p63 in early cervical neoplasia. Gynecol Oncol 80:24, 2001.
4. Malasanos TH: Sexual development of the fetus and pubertal child. Clin Obstet Gynecol 40:153, 1997.
5. Ince TA et al.: p63 coordinates anogenital modeling and epithelial cell differentiation in the developing female urogenital tract. Am J Pathol 161:1111, 2002.
6. Richart RM: Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Annu 8:301, 1973.
7. Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
8. Benirschke KP, Baergen RN: Pathology of the Human Placenta, 5th ed. New York, Springer, 2006.
9. McMillan A et al. (eds): Clinical Practice in Sexually Transmissible Infections. London, WB Saunders, 2002.
10. Xu F et al.: Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988–1994. J Infect Dis 185:1019, 2002.
11. Stanberry LR et al.: Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. Clin Infect Dis 30:549, 2000.
12. Pararas MV et al.: Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:562, 2006.
13. Pinto AP et al.: Allelic imbalance in lichen sclerosus, hyperplasia, and intraepithelial neoplasia of the vulva. Gynecol Oncol 77:171, 2000.
14. de Koning MN et al.: Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. Mod Pathol 21:334, 2008.
15. Vanin K et al.: Overexpression of wild-type p53 in lichen sclerosus adjacent to human papillomavirus-negative vulvar cancer. J Invest Dermatol 119:1027, 2002.
16. Jones RW et al.: Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. Obstet Gynecol 106:1319, 2005.
17. Belousova IE et al.: Vulvar Toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary Paget disease. Am J Dermatopathol 28:84, 2006.
18. Willman JH et al.: Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease. Am J Dermatopathol 27:185, 2005.
19. Schrager S, Potter BE: Diethylstilbestrol exposure. Am Fam Physician 69:2395, 2004.
20. Hilgers RD et al.: Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the vagina. A clinicopathologic review. Am J Obstet Gynecol 107:484, 1970.
21. Kaewsrichan J et al.: Selection and identification of anaerobic *Lactobacilli* producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. FEMS Immunol Med Microbiol 48:75, 2006.
22. Munoz N et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348:518, 2003.
23. Schiffman M et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370:890, 2007.
24. Franco EL et al.: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 180:1415, 1999.

25. Ostor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 12:186, 1993.
26. Moscicki AB et al.: Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. J Infect Dis 190:1413, 2004.
27. Saslow D et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. J Low Genit Tract Dis 7:67, 2003.
28. Wright TC Jr. et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol 103:304, 2004.
29. Wright TC Jr. et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 197:346, 2007.
30. Cutts FT et al.: Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bull World Health Organ 85:719, 2007.
31. Jabbour HN et al.: Endocrine regulation of menstruation. Endocr Rev 27:17, 2006.
32. Hou X et al.: Canonical Wnt signaling is critical to estrogen-mediated uterine growth. Mol Endocrinol 18:3035, 2004.
33. Groothuis PG et al.: Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. Hum Reprod Update 13:405, 2007.
34. Kiviat NB et al.: Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Am J Surg Pathol 14:167, 1990.
35. Bulun SE: Mechanisms of disease: Endometriosis. New Engl J Med 360:268, 2009.
36. Noble LS et al.: Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 82:600, 1997.
37. Burney RO et al.: Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology 148:3814, 2007.
38. Nabeshima H et al.: Analysis of the clonality of ectopic glands in peritoneal endometriosis using laser microdissection. Fertil Steril 80:1144, 2003.
39. Wu Y et al.: Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. Fertil Steril 79 (Suppl 1):710, 2003.
40. Wells M: Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation. Int J Gynecol Pathol 23:316, 2004.
41. Corley D et al.: Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. Obstet Gynecol 79:111, 1992.
42. Kazmerczak B et al.: HMGIY is the target of 6p21.3 rearrangements in various benign mesenchymal tumors. Genes Chromosome Cancer 23:279, 1998.
43. Kurman RJ et al.: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 56:403, 1985.
44. Di Cristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma. Annu Rev Pathol 2:57, 2007.
45. Tashiro H et al.: Mutations in *PTEN* are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. Cancer Res 57:3935, 1997.
46. Maxwell GL et al.: Mutation of the *PTEN* tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. Cancer Res 58:2500, 1998.
47. Vilgelm A et al.: Akt-mediated phosphorylation and activation of estrogen receptor alpha is required for endometrial neoplastic transformation in $Pten^{+/-}$ mice. Cancer Res 66:3375, 2006.
48. Silverberg SG: Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol 13:309, 2000.
49. Trimble CL et al.: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 106:812, 2006.
50. Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 160:126, 1989.
51. O'Connell JT et al.: Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. Gynecol Oncol 80:30, 2001.
52. Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 13:295, 2000.
53. Mutter GL et al.: Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. Cancer Res 56:4483, 1996.
54. Levine RL et al.: *PTEN* mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. Cancer Res 58:3254, 1998.
55. Oda K et al.: High frequency of coexistent mutations of *PIK3CA* and *PTEN* genes in endometrial carcinoma. Cancer Res 65:10669, 2005.
56. Hayes MP et al.: *PIK3CA* and *PTEN* mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. Clin Cancer Res 12:5932, 2006.
57. Tashiro H et al.: *p53* gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol 150:177, 1997.
58. Grice J et al.: Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. Gynecol Oncol 69:69, 1998.
59. Tay EH, Ward BG: The treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC): are we doing the right thing? Int J Gynecol Cancer 9:463, 1999.
60. Lim P et al.: Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: effect of adjuvant whole abdominal radiotherapy and pathologic parameters on outcome. Cancer 91:752, 2001.
61. Silverberg SG et al.: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. Int J Gynecol Pathol 9:1, 1990.
62. Abeln EC et al.: Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed müllerian tumours. J Pathol 183:424, 1997.
63. Clement PB, Scully RE: Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Hum Pathol 21:363, 1990.
64. Chang KL et al.: Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. Am J Surg Pathol 14:415, 1990.
65. Li H et al.: Gene fusion and RNA trans-splicing in normal and neoplastic cells. Cell Cycle 8:218, 2009.
66. Ligon AH, Morton CC: Leiomyomata: treatability and cytogenetic studies. Human Reproduction update 7:8, 2008.
67. Ligon AH, Morton CC: Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer 28:235, 2000.
68. Quade BJ et al.: Frequent loss of heterozygosity for chromosome 10 in uterine leiomyosarcoma in contrast to leiomyoma. Am J Pathol 154:945, 1999.
69. Bell SW et al.: Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. Am J Surg Pathol 18:535, 1994.
70. Obermair A et al.: Primary fallopian tube carcinoma: the Queensland experience. Int J Gynecol Cancer 11:69, 2001.
71. Aziz S et al.: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. Gynecol Oncol 80:341, 2001.
72. Young RHS, Scully RE (ed): Ovarian pathology in infertility. In Krausz FT (ed): Pathology of Reproductive Failure. Baltimore, Williams and Wilkins, p 104–139, 1991.
73. Homburg R: Polycystic ovary syndrome — from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum Reprod 11:29, 1996.
74. Ovalle F, Azziz R: Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil Steril 77:1095, 2002.
75. Young RH et al. (eds): The Ovary. In Steinberg S et al. (eds.): Diagnostic Surgical Pathology. New York, Raven Press, 1994.
76. Scully RE: Pathology of ovarian cancer precursors. J Cell Biochem Suppl 23:208, 1995.
77. Narod SA, Boyd J: Current understanding of the epidemiology and clinical implications of *BRCA1* and *BRCA2* mutations for ovarian cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 14:19, 2002.

78. Narod SA et al.: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. Lancet 357:1467, 2001.
79. Ness RB et al.: Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. Epidemiology 12:307, 2001.
80. Malpica A et al.: Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. Am J Surg Pathol 31:1168, 2007.
81. Bell DA: Origins and molecular pathology of ovarian cancer. Mod Pathol 18:S19, 2005.
82. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol 164:1511, 2004.
83. Werness BA et al.: Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline *BRCA1* mutations. Hum Pathol 31:1420, 2000.
84. Szych C et al.: Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. Am J Pathol 154:1849, 1999.
85. Cuatrecasas M et al.: *K-RAS* mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. Cancer 79:1581, 1997.
86. Lee KR, Scully RE: Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol 24:1447, 2000.
87. Watkin W et al.: Mucinous carcinoma of the ovary. Pathologic prognostic factors. Cancer 69:208, 1992.
88. Ronnett BM et al.: Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. Int J Gynecol Pathol 16:1, 1997.
89. Eifel P et al.: Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. Cancer 50:163, 1982.
90. Catasus L et al.: Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of β-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and *PTEN* alterations than in uterine endometrioid carcinomas. Hum Pathol 35:1360, 2004.
91. Sato N et al.: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene *PTEN* in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. Cancer Res 60:7052, 2000.
92. Berek JS, Bast RC, Jr.: Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. Cancer 76 (10 Suppl):2092, 1995.
93. Kim JH et al.: Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. JAMA 287:1671, 2002.
94. Petricoin EF et al.: Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. Lancet 359:572, 2002.
95. Hankinson SE et al.: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. JAMA 270:2813, 1993.
96. Linder D et al.: Pathenogenic origin of benign ovarian teratomas. N Engl J Med 292:63, 1975.
97. Mutter GL: Teratoma genetics and stem cells: a review. Obstet Gynecol Surv 42:661, 1987.
98. O'Connor DM, Norris HJ: The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. Int J Gynecol Pathol 13:283, 1994.
99. Hole-Hansen CE et al.: Ovarian dysgerminomas are characterized by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. Mol Cancer 6:12, 2007.
100. Sever M et al.: Expression of CD117 (*C-KIT*) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. Mod Pathol 18:1411, 2005.
101. Williams S et al.: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 12:701, 1994.
102. Young RH, Scully RE: Ovarian sex cord–stromal tumors: recent progress. Int J Gynecol Pathol 1:101, 1982.
103. Robertson DM et al.: Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. Mol Cell Endocrinol 191:97, 2002.
104. Prat J, Scully RE: Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: a comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. Cancer 47:2663, 1981.
105. Roth LM et al.: Sertoli–Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. Cancer 48:187, 1981.
106. Hart WR, Burkons DM: Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. Cancer 43:669, 1979.
107. Wilcox AJ et al.: Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 319:189, 1988.
108. Rossing MA et al.: Past use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. Epidemiology 4:245, 1993.
109. Schmidt M et al.: Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. Clin Chem Lab Med 45:1504, 2007.
110. Baumwell S, Karumanchi SA: Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. Nephron Clin Pract 106:c72, 2007.
111. Venkatesha S et al.: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 12:642, 2006.
112. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. Ann Rev Med 59:61, 2008.
113. Clark BA et al.: Urinary cyclic GMP, endothelin, and prostaglandin E2 in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Perinatol 14:559, 1997.
114. Bracken MB et al.: Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev 6:52, 1984.
115. Lurain JR et al.: Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. Am J Obstet Gynecol 145:591, 1983.
116. Papadopoulos AJ et al.: Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 47:460, 2002.
117. Chang YL et al.: Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor — report of 3 cases and analysis of 88 cases. Gynecol Oncol 73:216, 1999.
118. Baergen RN et al.: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecol Oncol 100:511, 2006.

23

Молочная железа

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН 1206

Нарушения развития 1207
Клинические проявления 1208
Воспалительные заболевания 1209
- Острый мастит 1209
- Перидуктальный мастит 1210
- Эктазия протоков молочной железы 1210
- Жировой некроз 1210
- Лимфоцитарная мастопатия 1211
- Гранулематозный мастит 1211

Доброкачественные изменения эпителия 1211
- Непролиферативные заболевания 1211
- Пролиферативные заболевания без атипии 1212
- Пролиферативные заболевания с атипией 1213
- Клиническое значение доброкачественных изменений эпителия 1214

Карцинома 1214
- Распространенность и эпидемиология 1215
- Факторы риска 1215
- Этиология и патогенез 1218
- Классификация 1222
- Прогностические факторы 1231

Стромальные опухоли 1233
- Опухоли внутридольковой стромы 1234
- Опухоли междольковой стромы 1235

Другие злокачественные опухоли 1235

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН 1236

Гинекомастия 1236
Карцинома 1236

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН

Класс млекопитающих отличается от других классов животных наличием развитых модифицированных придатков кожи, формирующих молочные, или грудные, железы, являющиеся источником питательных веществ и укрепления иммунитета для потомства. У человека парные молочные железы расположены в верхней части грудной клетки на большой грудной мышце. Молочные железы представлены эпителием и стромой и могут быть источником доброкачественных и злокачественных новообразований (рис. 23.1).

Заболевания молочной железы удобно рассматривать в контексте нормальной анатомии органа. Молочная железа имеет 6–10 основных протоковых систем. Ороговевающий многослойный плоский эпителий кожи погружается в устья протоков соска, затем сменяется двухслойным кубическим эпителием, выстилающим выводные протоки. Последовательно ветвящиеся крупные протоки заканчиваются терминальными дольково-протоковыми единицами. У взрослых женщин терминальные протоки разветвляются на мелкие ацинусы наподобие виноградной грозди и формируют дольки (рис. 23.2Б; *см. также* рис. 23.1). Каждая протоковая система обычно занимает более одного квадранта молочной железы, часто протоковые системы перекрывают друг друга. У некоторых женщин протоки молочной железы обнаруживают в подкожной клетчатке передней грудной стенки и в подмышечной впадине.

Протоки и дольки выстланы клетками двух типов. Сократительные миоэпителиальные клетки, содержащие миофиламенты, формируют на базальной мембране сеть. Эти клетки расположены среди люминальных эпителиальных клеток и участвуют в выделении молока и обеспечивают структурную поддержку долек. Молоко продуцируют только люминальные эпителиальные клетки. Считается, что стволовые клетки терминальных протоков являются клетками-предшественниками миоэпителиальных и люминальных клеток [1].

Выделяют два варианта стромы молочной железы. Междольковая строма представлена плотной соединительной тканью с включениями жировых клеток. Внутридольковая строма представлена специфическими для молочной железы гормонально активными фибробластоподобными клетками и лимфоцитами. Взаимодействия стромы и эпителия важны для обеспечения нормальной структуры и функции молочной железы [2].

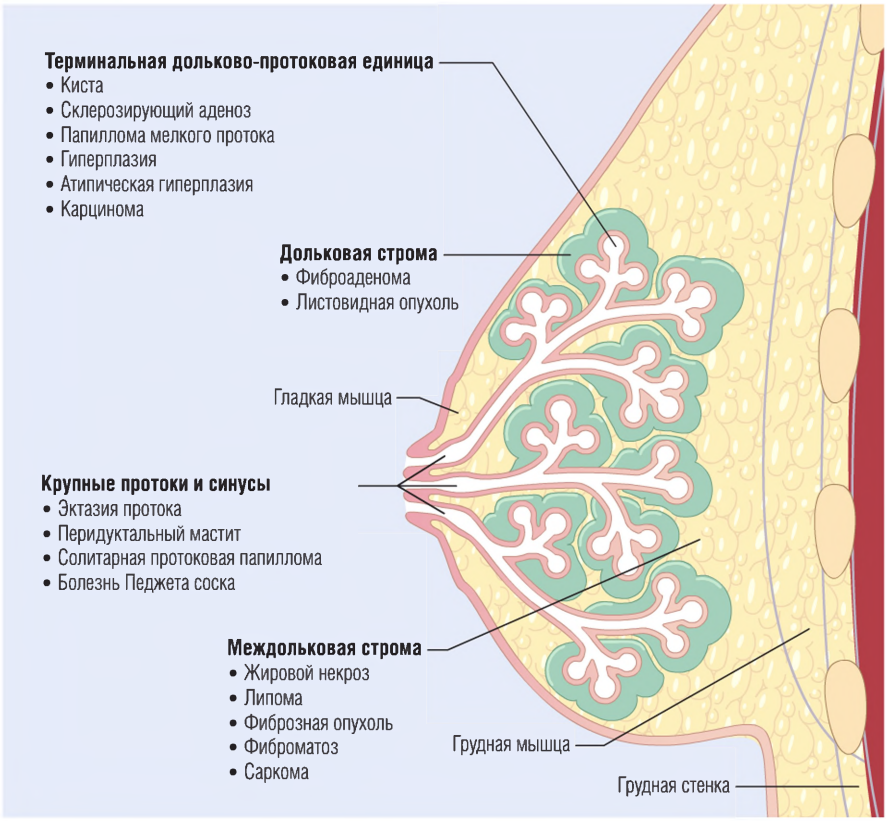


РИС. 23.1 Анатомические элементы молочной железы и характерные для них поражения.

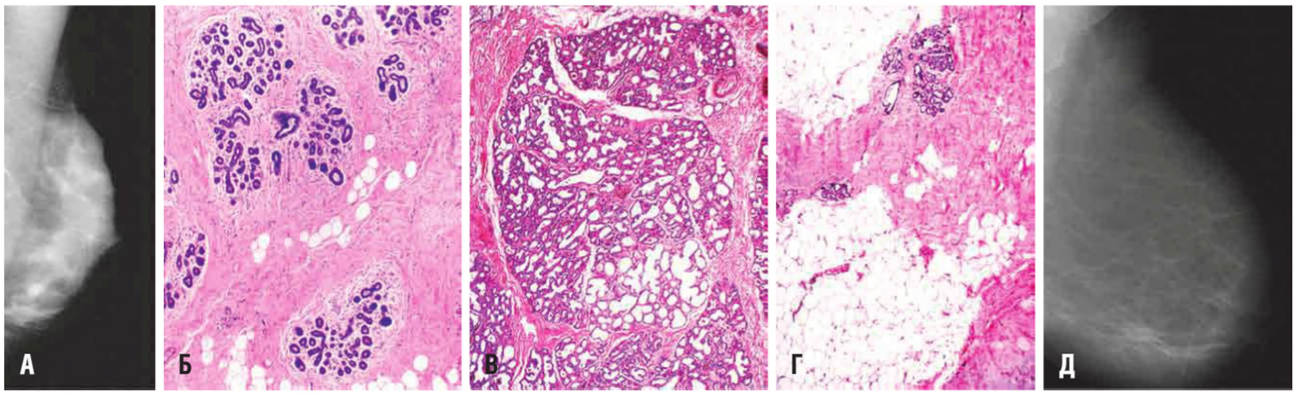


РИС. 23.2 Изменения молочной железы в течение жизни. **(А)** Маммограммы молодых женщин обычно рентген-позитивны, что затрудняет выявление объемных образований или кальцификатов, которые также рентген-позитивны. **(Б)** Плотность молочных желез молодых женщин обусловлена преобладанием фиброзной междольковой стромы и недостаточным количеством жировой ткани. До беременности дольки мелкие, с небольшим количеством внутридольковой стромы. Дольки соединяют крупные протоки. **(В)** Во время беременности ветвящиеся терминальные протоки образуют большее количество более крупных долек. Люминальные клетки в дольках подвергаются лактационным изменениям, предшествующим продукции молока. **(Г)** С возрастом размер и число долек снижаются, а внутридольковая строма замещается жировой тканью. **(Д)** С возрастом маммограммы становятся более рентген-негативными в результате увеличения жировой ткани, что облегчает выявление опухолей и кальцификатов [предоставлено Dr. Darrell Smith, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А, Д].

До полового созревания у девочек и мальчиков крупные протоки молочных желез заканчиваются терминальными протоками с минимально сформированными дольками. Самые динамичные и качественные изменения в молочных железах происходят в репродуктивном возрасте у женщин (*см.* рис. 23.2). Подобно изменениям эндометрия во время менструального цикла, который циклически растет и угасает, меняется и ткань молочной железы [3]. В первой половине менструального цикла дольки относительно спокойны. После овуляции под влиянием повышенного уровня эстрогенов и прогестерона клетки пролиферируют, в результате в дольках увеличивается число ацинусов, а междольковая строма становится отечной. Снижение уровня эстрогена и прогестерона после менструации вызывает регрессию долек и редукцию отека стромы.

Полное созревание и функционирование молочной железы возможны только с наступлением беременности. Количество и размеры долек увеличиваются. К концу беременности молочные железы почти полностью представлены дольками, разделенными тонкими прослойками стромы (*см.* рис. 23.2В).

Сразу после рождения ребенка люминальные клетки долек начинают вырабатывать молозиво, богатое белком, которое в течение 10 дней на фоне падения уровня прогестерона преобразуется в молоко, богатое жирами. Учитывая такие выраженные изменения, неудивительно, что окончательная дифференцировка молочной железы находится под влиянием экспрессии специфических генов [4].

Грудное молоко не только удовлетворяет пищевые потребности ребенка с самого рождения, но и защищает от инфекций, аллергии, некоторых аутоиммунных заболеваний. Материнские антитела, в основном секреторный иммуноглобулин (Ig) A, а также витамины, ферменты и ряд других медиаторов (например, цитокины, антиоксиданты, фибронектин и лизозим) стимулируют иммунную систему ребенка для выработки собственных антител. Однако ребенку через грудное молоко могут передаваться некоторые лекарственные препараты, радиоактивные компоненты, получаемые во время диагностических процедур, а также вирусы.

После прекращения лактации эпителий молочной железы и строма проходят этап ремоделирования [5]. Клетки эпителия подвергаются апоптозу, а дольки — регрессу и атрофии, в результате размер молочных желез уменьшается, но полного регресса не наступает (количество долек сохраняется).

Перед менопаузой дольки и специализированная строма подвергаются инволюции. У пожилых женщин возможна почти полная атрофия долькового аппарата (*см.* рис. 23.2Г). Междольковая строма также меняется: из рентген-позитивной у молодых женщин (*см.* рис. 23.2А) она постепенно становится рентген-негативной, содержащей большое количество жировой ткани (*см.* рис. 23.2Д).

Нарушения развития

Рудименты молочной линии. По ходу молочной линии, располагающейся от подмышечной области до промежности, могут формироваться дополнительные соски или молочные железы, которые обычно выявляются после болезненного предменструального набухания. В этих рудиментарных органах редко развиваются заболевания, характерные для нормальных молочных желез.

Добавочная аксиллярная долька молочной железы. У некоторых женщин нормальные протоки молочной железы располагаются в подкожной клетчатке передней грудной стенки и в подмышечной впадине («подмышечный хвост Спенса»). Эпителий подвергается лактационным изменениям, трансформируясь в болезненные узлы, и может стать источником карциномы молочной железы за пределами органа.

Профилактическое удаление добавочной дольки помогает, но не полностью снижает риск развития рака молочной железы.

Врожденная инверсия соска. Нарушение формирования соска в эмбриогенезе — распространенная патология, которая может иметь односторонний характер. Врожденная инверсия (втянутость) соска обычно спонтанно корригируется во время беременности или может быть исправлена простым механическим вытяжением. Приобретенная инверсия соска может быть признаком развития инвазивной карциномы молочной железы или воспалительных изменений. Например, приобретенная инверсия соска наблюдается при перидуктальном мастите и эктазии протоков.

Клинические проявления

Самыми частыми симптомами, с которыми женщины обращаются к врачу, являются боль и наличие пальпируемое образование неопределенной формы или выделений из соска (рис. 23.3). В дополнительном обследовании нуждаются женщины без симптомов, но с отклонениями, выявленными при маммографии.

Боль (*масталгия*, или *мастодиния*) — распространенный симптом. Боль может быть циклической, связанной с менструальным циклом, и нециклической. Циклическая боль является диффузной и не имеет патологических корреляций, лучший метод лечения — гормональная терапия. Нециклическая боль обычно локализуется в определенном участке молочной железы. Причиной может быть разрыв кисты, травма, инфекция, но чаще природу поражения определить не удается. Несмотря на то что ≈ 95% болезненных образований являются доброкачественными, важно помнить, что 10% злокачественных опухолей молочной железы также сопровождаются болью.

Ограниченные *пальпируемые образования* достаточно распространены, их следует отличать от нормальной дольчатости железы. Большинство пальпируемых образований — инвазивные карциномы, кисты или фиброаденомы. Образования молочной железы обычно выявляются при пальпации, если опухоль имеет размер > 2 см. У женщин в предменопаузе пальпируемые образования обнаруживают редко (рис. 23.4), но с возрастом повышается вероятность пальпируемых злокачественных опухолей. Например, у женщин моложе 40 лет только 10% образований злокачественные, в то время как после 50 лет — 60%. Примерно 50% карцином локализуются в верхнем наружном квадранте железы, по 10% — в остальных квадрантах и 20% — в центральном сегменте или субареолярной зоне.

Выделения из соска — менее распространенный симптом, но особенно настораживающий, если выделения спонтанные и односторонние, т.к. могут быть проявлением карциномы. Небольшие выделения обычно возможны и при манипуляциях с нормальной железой. Выделение молока (*галактореа*) является следствием повышения уровня пролактина (например, при аденоме гипофиза), гипотиреоидита или эндокринного ановуляторного синдрома, а также может наблюдаться у пациенток, принимающих оральные контрацептивы, трициклиновые антидепрессанты, метилдопу или фенотиазиды. Повторяющаяся стимуляция соска также может индуцировать лактацию (метод, иногда применяемый женщинами, желающими кормить грудью усыновленных младенцев). Галактореа не ассоциируется со злокачественной опухолью.

Кровянистые или серозные выделения чаще ассоциируются с доброкачественными изменениями (кровянистые выделения могут появится во время беременно-

РИС. 23.3 Распространенные клинические симптомы заболеваний молочной железы (в скобках указан риск злокачественной опухоли).

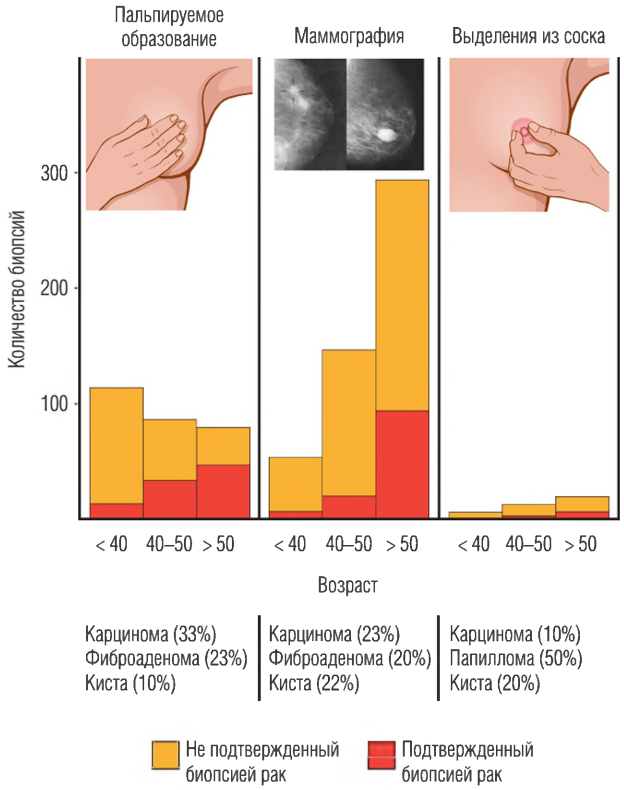


РИС. 23.4 Частота доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы в зависимости от возраста (исследование 914 женщин в Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, с января по июнь 2001 г.).

сти, вероятно в результате быстрого роста и ремоделирования железы), но в небольшом количестве случаев могут быть проявлением злокачественной опухоли. Наиболее распространенными патологиями являются крупная одиночная внутрипротоковая папиллома и киста. Риск развития злокачественной опухоли при выделениях из соска возрастает с возрастом: 7% — у женщин моложе 60 лет и 30% — у женщин старше 60 лет (*см.* рис. 23.4). Выделения из соска используют как источник опухолевых клеток и генного материала для неинвазивных цитологических и молекулярных диагностических скрининговых тестов [6].

Маммографический скрининг был введен в 1980-х гг. для выявления малых непальпируемых бессимптомных опухолей (*см.* далее). Чувствительность и специфичность маммографии повышаются с возрастом, что объясняется замещением фиброзной ткани (рентген-позитивной) жировой тканью (рентген-негативной) (*см.* рис. 23.2). В возрасте 40 лет вероятность того, что новообразование, выявленное при маммографии, злокачественное, составляет 10%, после 50 лет — > 25%. Важнейшими маммографическими признаками рака являются уплотнения и кальцификаты:

- *уплотнения* при маммографическом исследовании наблюдаются преимущественно в случае инвазивной карциномы, фиброаденомы или кисты (*см.* рис. 23.4). Большинство опухолей рентгенологически более плотные, чем окружающая нормальная ткань железы. Значение маммографии заключается в возможности выявлять небольшие непальпируемые злокачественные образования. Например, средний размер инвазивной карциномы, выявляемой при маммографии, равен 1,1 см, что в 2 раза меньше, чем размер карциномы, выявляемой при пальпации (2,4 см);
- *кальцификаты* наблюдаются в секрете молочной железы, некротическом детрите или гиалинизированной строме. Доброкачественные кальцификаты часто ассоциируются с апокринизацией, гиалинизованными фиброаденомами и склерозирующим аденозом. Кальцификаты, ассоциированные со злокачественными опухолями, обычно мелкие, множественные, неравномерно расположенные и формируют небольшие скопления. Протоковая карцинома *in situ* (DCIS), или *внутрипротоковая карцинома*, чаще всего проявляется на маммограмме скоплением кальцификатов, обычно линейно расположенных и ветвящихся, как протоковая система. Внедрение маммографического скрининга увеличило количество диагностируемых DCIS (*см.* рис. 23.13). Инвазивная карцинома, проявляющаяся в виде кальцификатов без характерной рентгеноплотности, встречается редко. Обычно это мелкая опухоль, которая редко сопровождается метастазами в лимфатических узлах.

В ≈ 10% случаев с помощью маммографии карциному не диагностируют из-за небольшого ее размера, рентген-позитивной окружающей ткани (особенно у молодых женщин), отсутствия кальцификатов, диффузного инфильтративного роста без десмоплазии или расположения опухоли близко к грудной стенке либо на периферии железы. Невозможность визуализировать пальпируемое образование не означает, что оно доброкачественное, поэтому все пальпируемые опухоли необходимо исследовать дальше.

Полезны и другие методы визуализации. УЗИ позволяет дифференцировать кистозные и солидные поражения и дает больше информации о краях солидных опухолей. С помощью УЗИ обнаруживают большинство пальпируемых опухолей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) помогает выявить злокачественную опухоль по быстрому поглощению контрастного вещества из-за выраженной васкуляризации опухоли. МРТ информативна при скрининге пациенток с высокой плотностью молочной железы или очень высоким риском развития рака, при выявлении инвазии грудной стенки местно распространенными опухолями и разрывов грудного имплантата. Высокая частота ложноположительных результатов ограничивает применение МРТ в других группах женщин.

Воспалительные заболевания

Воспалительные заболевания молочной железы наблюдаются редко (< 1%). Обычно заболевание проявляется отеком, покраснением, болезненностью молочной железы. У всех женщин с признаками мастита вне периода лактации следует исключить воспалительную карциному молочной железы, которая имитирует воспаление из-за обструкции сосудов кожи опухолевыми эмболами, что приводит к увеличению и покраснению груди.

ОСТРЫЙ МАСТИТ

Почти во всех случаях острый мастит развивается в первый месяц грудного кормления. В этот период молочная железа чувствительна к бактериальным инфекциям из-за частых трещин соска. Через эти дефекты кожи в молочную железу проникают *S. aureus* или стрептококки (реже). Характерные признаки острого мастита — покраснение, болезненность молочной железы, местное повышение температуры. Сначала поражается только одна система протоков или сектор одной молочной железы, при отсутствии лечения возможно распространение воспаления на контралатеральную молочную железу.

Морфология. Стафилококковая инфекция обычно проявляется в виде локального очага острого воспаления, но может привести к формированию множественных абсцессов. Стрептококковая инфекция обычно проявляется диффузным воспалением всей молочной железы. Пораженная ткань молочной железы инфильтрирована нейтрофилами, могут быть очаги некроза.

В большинстве случаев мастит в период лактации удается вылечить, применив соответствующие антибиотики, и лактацию обычно удается сохранить. В редких тяжелых случаях необходимо хирургическое

лечение с прекращением лактации в целях лучшего заживления хирургической раны.

ПЕРИДУКТАЛЬНЫЙ МАСТИТ

Название заболевания имеет несколько синонимов: *рецидивирующий субареолярный абсцесс, плоскоклеточная метаплазия протоков молочной железы, болезнь Зуска*. Заболевание наблюдается у женщин и иногда у мужчин. Проявляется болезненным эритематозным субареолярным образованием, клинически похожим на инфекцию. При рецидивирующем характере процесса свищевой ход часто прободает гладкие мышцы соска и кожу и открывается на вершине ареолы. У многих больных наблюдается инверсия соска, которая чаще всего является следствием воспаления. Заболевание не ассоциируется с лактацией, репродуктивным анамнезом или возрастом, но более 90% заболевших курят. Было выдвинуто предположение, что дифференцировка протокового эпителия нарушается из-за токсичных агентов табака и дефицита витамина А [7].

Морфология. Основным морфологическим признаком является метаплазия плоского эпителия протоков соска (рис. 23.5). Кератин, слущиваясь, забивает протоки, что приводит к их дилатации и иногда разрыву. При попадании кератина в окружающие ткани молочной железы отмечается выраженное хроническое гранулематозное воспаление. В случае присоединения бактериальной инфекции, развивается острое воспаление.

В большинстве случаев проводят резекцию ткани молочной железы с пораженными протоками и свищевым ходом [7]. Простое иссечение позволит дренировать абсцесс, но плоский эпителий продолжит забивать протоки, тогда возможен рецидив заболевания. При присоединении бактериальной инфекции назначают антибиотики.

ЭКТАЗИЯ ПРОТОКОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевание обычно наблюдается в возрасте 40–60 лет, обычно у многорожавших женщин. В отличие от перидуктального мастита заболевание не ассоциируется с курением. Эктазия протоков молочной железы проявляется нечетким периареолярным уплотнением и белого цвета вязкими выделениями из соска. Боль и покраснение нехарактерны.

Морфология. Заболевание характеризуется дилатацией протоков, конденсацией секрета молочной железы и выраженным перидуктальным интерстициальным гранулематозным воспалением (рис. 23.6). Расширенные протоки заполнены детритом, содержащим большое количество макрофагов, нагруженных липидами. Перидуктальные и интрадуктальные ткани содержат плотный лимфоцитарный и макрофагальный инфильтрат, множество плазматических клеток. Иногда воспалительные гранулемы формируются вокруг депозитов холестерина. Фиброз может вызвать втягивание соска и кожи. Плоскоклеточная метаплазия эпителиальных клеток соска отсутствует.

При этой патологии формируются нечеткие пальпируемые уплотнения, имитирующие на маммограмме рак молочной железы.

ЖИРОВОЙ НЕКРОЗ

Жировой некроз может проявиться как болезненное объемное образование с утолщением или втяжением

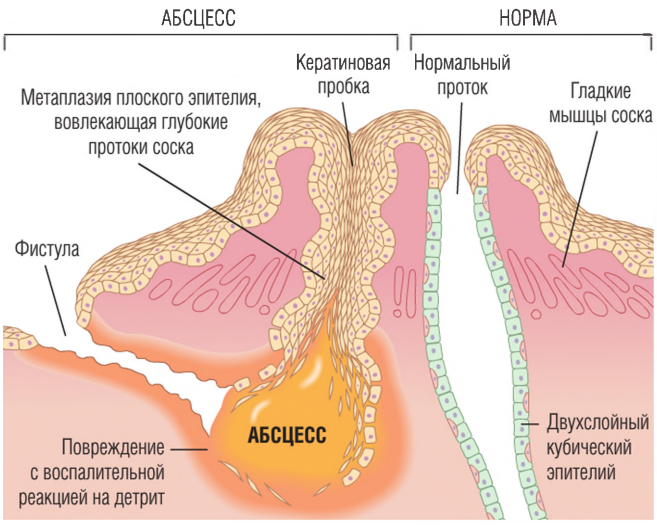


РИС. 23.5 Перидуктальный мастит. В результате метаплазии плоского эпителия кератин слущивается и скапливается в протоке соска. Выраженная воспалительная инфильтрация в ответ на кератин приводит к формированию болезненного эритематозного образования. Свищевой ход может быть спрятан под гладкими мышцами и открываться на краю ареолы.

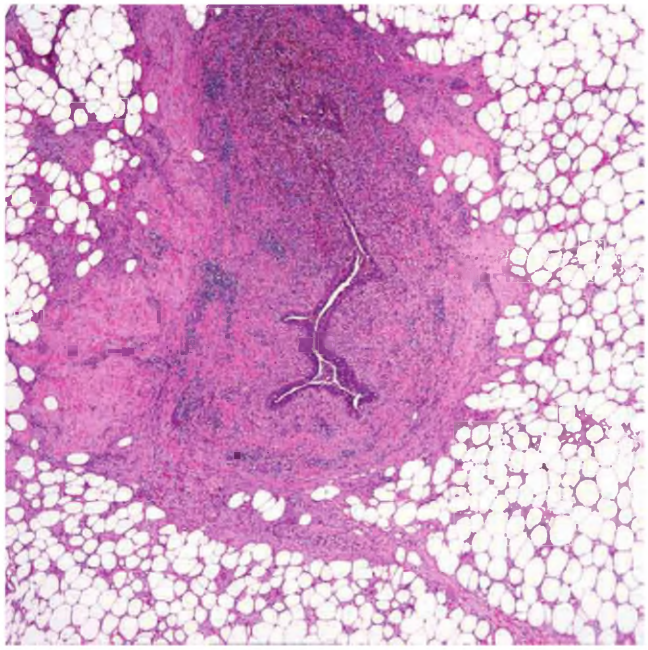


РИС. 23.6 Эктазия протоков молочной железы. Хроническое воспаление и фиброз, окружающий расширенные протоки, заполненные детритом. Фиброз может формировать очаг уплотнения, имитирующий инвазивное новообразование при пальпации или на маммограмме.

кожи. Изменения на маммограмме — уплотнения или микрокальцификаты. Большинство пациенток имеют в анамнезе указания на травму молочной железы или хирургическое вмешательство.

Морфология. Острое поражение может быть геморрагическим с участками влажного жирового некроза. В подостром периоде очаги жирового некроза преобразуются в плохо различимые серо-белые узелки, содержащие мелкие белые включения или следы кровоизлияний. В центре жирового некроза — выраженная нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация. В течение нескольких следующих дней по периферии поражения обнаруживаются пролиферирующие фибробласты, новообразованные сосуды и клетки хронического воспаления. Затем появляются многоядерные гигантские клетки, формируются микрокальцификаты и отложения гемосидерина. Позднее очаг воспаления замещается соединительной тканью или отграничивается фиброзной капсулой.

Как и в случае других воспалительных заболеваний молочной железы, жировой некроз следует отличать от рака молочной железы.

ЛИМФОЦИТАРНАЯ МАСТОПАТИЯ

Лимфоцитарная мастопатия (*склерозирующий лимфоцитарный лобулит*) проявляется одиночными или множественными очагами уплотнения в молочной железе. Поражение может быть одно- или двухсторонним, на маммограмме оно выглядит как уплотнение. Заболевание диагностировать трудно, т.к. сложно выполнить игольную биопсию. Микроскопически отмечается коллагенизированная строма, окруженная атрофичными протоками и дольками. Эпителиальные базальные мембраны часто утолщены. Кровеносные сосуды и эпителий окружены выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Такие признаки чаще всего наблюдаются у женщин с СД типа I (инсулинозависимым) или аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. На основании схожести признаков высказано предположение об аутоиммунной природе лимфоцитарной мастопатии. Заболевание следует отличать от рака молочной железы.

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ МАСТИТ

Гранулематозное воспаление выявляют в < 1% всех биопсий молочной железы. Среди причин — системное гранулематозное заболевание (например, гранулематоз Вегенера или саркоидоз), иногда вовлекающее молочную железу, и гранулематозные инфекции, вызываемые микобактериями или грибами. Инфекции чаще всего наблюдаются у пациенток с ослабленной иммунной системой или в ответ на инородное тело, например на имплантат молочной железы или пирсинг соска.

Дольковый гранулематозный мастит — редкое заболевание молочной железы, поражающее только рожавших женщин. Считается, что гранулематозное воспаление долек — это реакция гиперчувствительности на антигены, экспрессируемые дольковым эпителием во время лактации.

Доброкачественные изменения эпителия

Существует большое разнообразие доброкачественных поражений эпителия протоков и долек молочной железы. Большинство поражений обнаруживают на маммограмме или случайно при биопсии. Доброкачественные поражения эпителия разделены на 3 группы в зависимости от риска развития рака опухоли молочной железы: (1) непролиферативные заболевания; (2) пролиферативные заболевания без атипии; (3) пролиферативные заболевания с атипией.

НЕПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К этой группе относят большое количество распространенных поражений молочной железы, часто называемых *фиброзно-кистозными изменениями*. При пальпации молочной железы отмечается неравномерная плотность, при рентгенографическом исследовании — уплотненная ткань железы с кистозными изменениями, при патологоанатомическом исследовании — доброкачественные гистологические изменения. Эти заболевания называют непролиферативными в отличие от пролиферативных, повышающих риск развития рака молочной железы.

Морфология. Выделяют три типа морфологических изменений: (1) кисты, часто с апокриновой метаплазией; (2) фиброз; (3) аденоз.

Кисты. Из-за дилатации и раскрытия долек формируются мелкие кисты, которые могут сливаться в кисты большего размера. Закрытые кисты могут содержать мутную полупрозрачную жидкость коричневого или темно-синего цвета (*киста blue dome*) (рис. 23.7Б). Кисты выстланы уплощенными атрофичными или метаплазированными эпителиальными клетками, которые могут содержать обильную зернистую цитоплазму и округлое ядро, напоминая нормальные клетки потовых желез (*см.* рис. 23.7В). При маммографии часто выявляются кальцификаты (*см.* рис. 23.7А). *«Кальциевое молоко»* — термин, используемый радиологами для описания кальцификатов на дне округлых кист. Если киста одиночная и мягкая при пальпации, она должна вызывать подозрение. Диагноз «киста» подтверждается ее спадением после аспирации содержимого при игольной биопсии.

Фиброз. Часто кисты разрываются и их содержимое попадает в строму молочной железы, в результате развиваются хроническое воспаление и очаговый фиброз.

Аденоз. Аденоз — это увеличение количества ацинусов в дольке. Нормальный физиологический аденоз наблюдается во время беременности, однако он может наблюдаться у женщин и без вынашивания плода. Количество ацинусов увеличивается, но они не деформируются, как это происходит при склерозирующем аденозе (*см.* далее). В просвете протоков иногда присутствуют кальцификаты. Ацинусы выстланы кубическим эпителием, который может быть доброкачественным или иметь некоторые признаки атипии (*плоскоэпителиальная атипия*). Такие изменения могут быть ранними предшественниками эпителиальных неоплазий [8–10].

Лактационные аденомы — это объемные образования у беременных или кормящих грудью женщин.

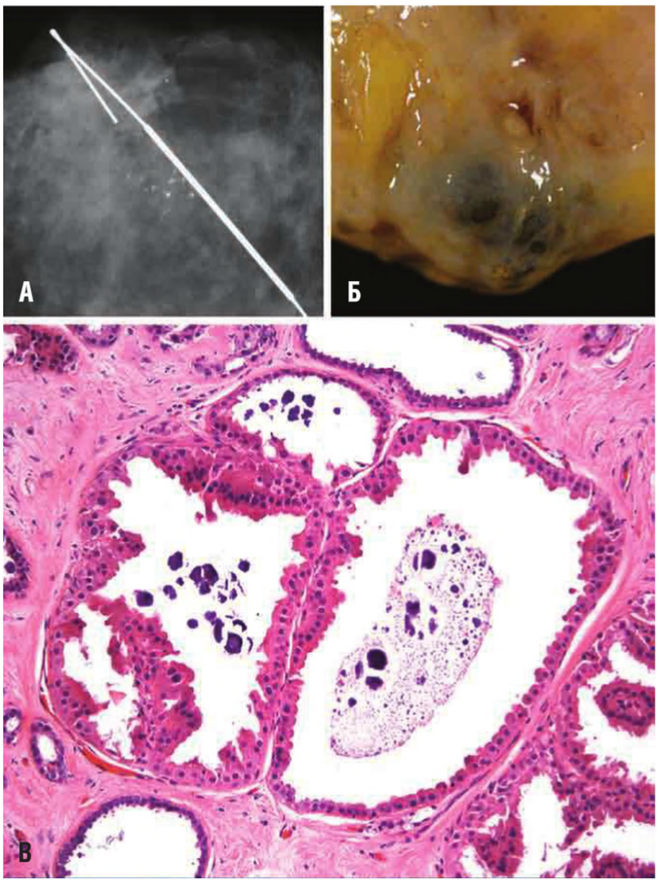


РИС. 23.7 Апокриновые кисты. **(А)** На рентгенограмме выявляются группы округлых кальцификатов. **(Б)** Макроскопический вид типичных кист, заполненных темным мутным содержимым. **(В)** Кисты выстланы апокриновыми клетками с округлыми ядрами и обильной зернистой цитоплазмой. Обратите внимание на детритные кальцификаты в протоках.

Лактационные аденомы состоят из нормальной ткани молочной железы с физиологическим аденозом и лактационными изменениями. Такие аденомы, возможно, являются локальным ответом на гормональные изменения, а не истинными опухолями.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ АТИПИИ

Эти заболевания обычно проявляются на маммограмме очаговыми уплотнениями и кальцификатами или являются случайной находкой в биопсийном материале, взятом по другим причинам. Чаще признаки наблюдаются одновременно с непролиферативными изменениями, хотя возможны и изолированные проявления.

Заболевания этой группы характеризуются пролиферацией эпителия и стромы без признаков клеточной атипии или структурных изменений, подозрительных в отношении карциномы *in situ*.

Морфология. Нормальные дольки и протоки молочной железы выстланы двумя слоями клеток: миоэпителиальными и люминальными (рис. 23.8А). *Гиперплазия эпителия* определяется наличием более двух слоев клеток. Дополнительные слои клеток представлены миоэпителиальными и люминальными клетками, заполняющими протоки и дольки. За счет разрастания клеточной массы внутри протоков их просвет смещается на периферию (*см.* рис. 23.8Б). Однако гиперплазия эпителия обычно представляет собой случайную находку.

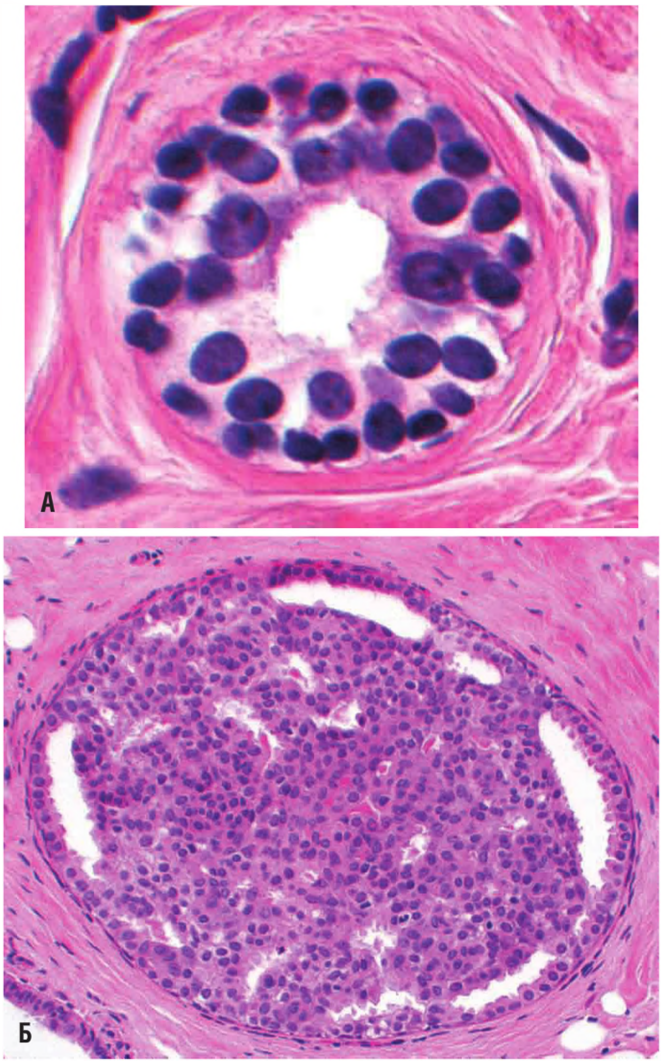


РИС. 23.8 **(А)** Нормальный проток, или ацинус с одним базально расположенным слоем миоэпителиальных клеток (с темными компактными ядрами и скудной цитоплазмой) и одним слоем люминальных клеток (с крупными ядрами, мелкими ядрышками и обильной цитоплазмой). **(Б)** Гиперплазия эпителия. Протоки заполнены гетерогенной популяцией люминальных и миоэпителиальных клеток. Остаточный просвет протока смещен на периферию в виде узких просветов.

При *склерозирующем аденозе* количество ацинусов терминального протока увеличивается как минимум в 2 раза по сравнению с нормальной долькой. Строение дольки остается нормальным, но ацинусы в центре сжаты и деформированы, а на периферии расширены. Миоэпителиальные клетки обычно хорошо выражены. Редко фиброзная строма может полностью суживать просветы протоков, создавая картину наличия в плотной строме двухрядных трабекул, что имитирует строение инвазивной карциномы (рис. 23.9). Склерозирующий аденоз может проявляться уплотнением ткани железы, тенью на рентгенограмме или микрокальцификатами.

Склерозирующие поражения могут быть комплексными: склерозирующий аденоз, папилломы и гипер-

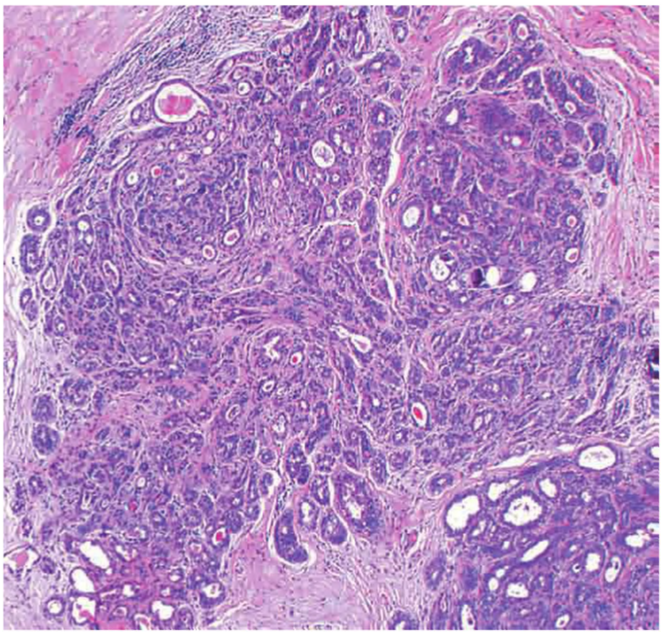


РИС. 23.9 Склерозирующий аденоз. Пораженная терминальная дольково-протоковая единица увеличена, ацинусы сжаты и разделены плотной стромой. В некоторых протоках присутствуют кальцификаты. В отличие от карциномы ацинусы расположены закрученно, а граница поражения видна отчетливо.

плазия эпителия. *Радиальный склерозирующий аденоз* (так называемый *радиальный рубец*) может имитировать инвазивную карциному на маммограмме, макроскопически и гистологически (рис. 23.10). В гиалинизированной строме располагаются патологические скопления желез, от которых расходятся радиальные тяжи. Термин «радиальный рубец» неточен, т.к. поражение не является следствием травмы.

Папилломы представляют собой множественные ветвящиеся тяжи, имеющие фиброваскулярную основу, окруженную люминальными и миоэпителиальными клетками (рис. 23.11). Папилломы растут в расширенных протоках. Часто выявляются гиперплазия эпителия и апокриновая метаплазия. Крупные внутрипротоковые папилломы обычно солитарны и расположены в млечных синусах. Мелкие внутрипротоковые папилломы обычно множественные и располагаются в глубоких отделах протоковой системы.

Более 80% крупных внутрипротоковых папиллом приводят к инверсии соска. Возможен инфаркт крупных папиллом из-за сдавления ножки, что нарушает кровоснабжение папилломы. Изменения, не связанные с кровотоком, обычно обусловлены окклюзией протока и скоплением секрета. Внутрипротоковые папилломы привлекают внимание клиницистов из-за формирования пальпируемых уплотнений, кальцификатов или тени на маммограмме.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С АТИПИЕЙ

К пролиферативным заболеваниям молочной железы с атипией относят *атипическую протоковую*

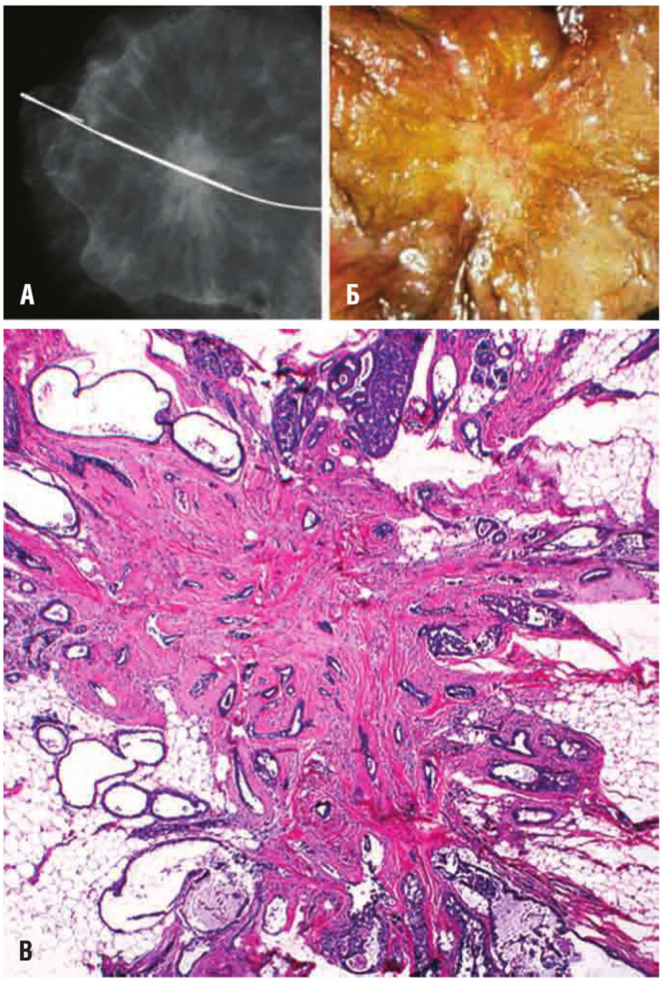


РИС. 23.10 Радиальный склерозирующий аденоз. **(А)** На рентгенограмме виден плотный центральный очаг с длинными рентген-позитивными выростами. **(Б)** Макроскопически опухоль имеет солидный вид, неровные края, но не такая плотная, как инвазивная карцинома. **(В)** В центре — скопления мелких канальцев, разделенных фиброзной стромой, и множественные радиальные тяжи с измененным эпителием (наблюдаются гиперплазия и формирование кист).

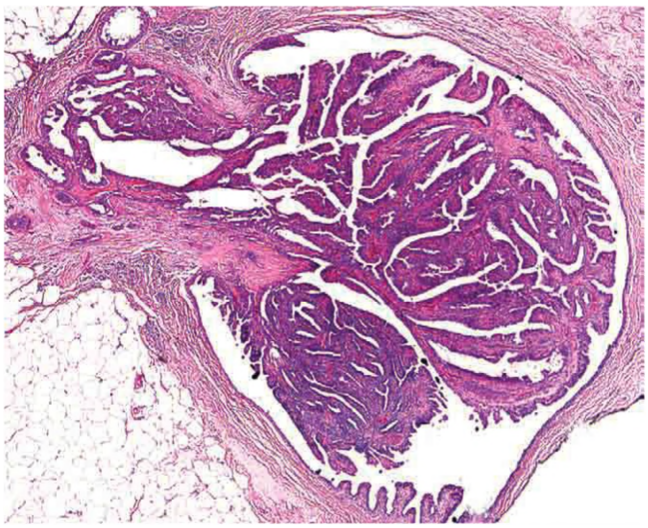


РИС. 23.11 Внутрипротоковая папиллома. Из стенки протока формируется фиброваскулярный тяж. Сосочки выстланы люминальными и миоэпителиальными клетками и ветвятся в просвете протока.

гиперплазию и *атипическую дольковую гиперплазию*. Атипическую протоковую гиперплазию обнаруживают в 5–17% биопсий, проведенных из-за наличия кальцификатов, реже выявляют в биопсиях, выполненных из-за тени на маммограмме или пальпируемых образований. Изредка атипическая протоковая гиперплазия ассоциируется с кальцификатами, выявляемыми при рентгенографии, и обычно сопутствует какому-либо заболеванию. Атипическая дольковая гиперплазия встречается крайне редко (< 5%).

Морфология. Атипическая гиперплазия — это пролиферация клеток, напоминающая карциному *in situ*, но не обладающая выраженными качественными или количественными признаками карциномы. В отличие от других доброкачественных поражений атипическая гиперплазия имеет генетические нарушения, характерные для карциномы *in situ*.

Изменения при *атипической протоковой гиперплазии* напоминают таковые при DCIS. В частности, наблюдается гиперплазия относительно мономорфных клеток, которые иногда формируют криброзные структуры. Атипическая протоковая гиперплазия отличается от DCIS ограниченной протяженностью и лишь частичным сужением просвета протока (рис. 23.12А).

Атипическая дольковая гиперплазия проявляется пролиферацией клеток, идентичных клеткам дольковой карциномы *in situ* (LCIS) (*см.* далее), но клетки заполняют менее 50% ацинуса дольки (*см.* рис. 23.12Б). Атипическая дольковая гиперплазия может вовлекать протоки и посредством педжетоидного распространения, при котором атипичные клетки располагаются между базальной мембраной и нормальными клетками протока.

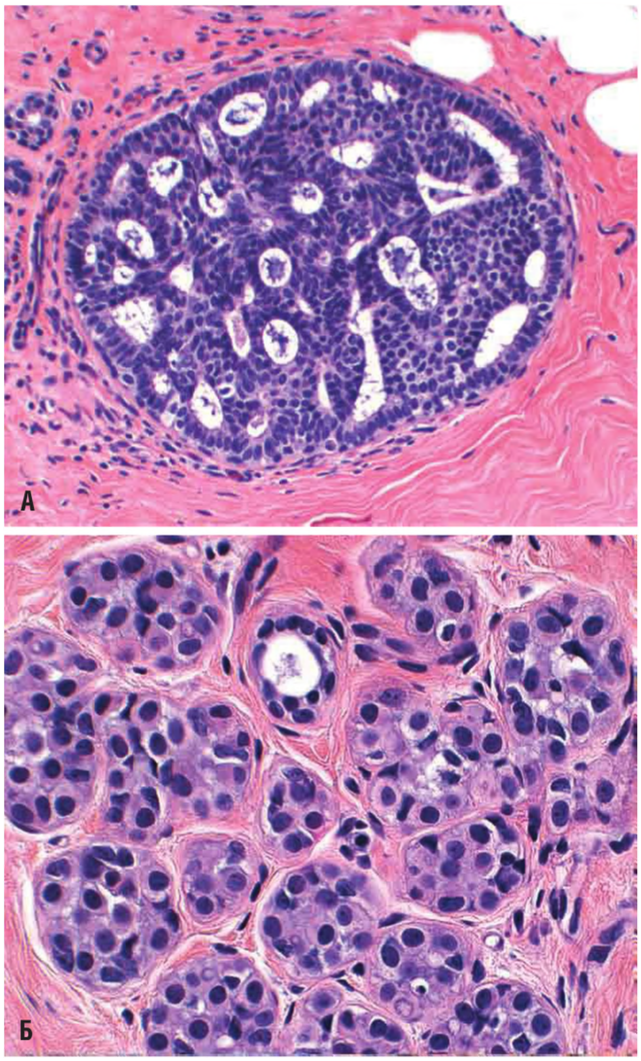


РИС. 23.12 **(А)** Атипическая протоковая гиперплазия. На периферии просвет протока заполнен цилиндрическими клетками, в центре — более округлыми. Просветы некоторых протоков равномерны и округлы, но на периферии они щелевидные и расположены неравномерно. Этих признаков выраженной атипии недостаточно для диагноза «протоковая карцинома *in situ*». **(Б)** Атипическая дольковая гиперплазия. Мелкие округлые мономорфные клетки плохо связаны друг с другом и заполняют дольку частично. Заметны межклеточные просветы. Хотя клетки и идентичны клеткам дольковой карциномы *in situ*, выраженность изменений не позволяет поставить такой диагноз.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ

Эпидемиологические исследования позволили классифицировать гистологические изменения в молочной железе и установить их связь с развитием инвазивной карциномы (табл. 23.1) [11–13]. Непролиферативные заболевания не увеличивают риск развития злокачественной опухоли, пролиферативные заболевания ассоциируются со средним увеличением риска, а пролиферативные заболевания с атипией свидетельствуют об умеренном повышении риска. Риск развития рака повышается для обеих молочных желез, хотя чаще поражается одна железа [14]. Риск можно снизить путем профилактической мастэктомии или терапии антагонистами эстрогенов, например тамоксифеном [15]. У > 80% пациенток с атипической гиперплазией эпителия молочной железы рак не разовьется, но им необходимо регулярно проходить тщательные клиническое и рентгенологическое обследования.

Карцинома

Карцинома молочной железы — самая распространенная злокачественная опухоль у женщин. У 1 из 8 женщин, доживших до 90 лет, возможно развитие рака молочной железы. По данным Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), в 2007 г. у 178 480 женщин была диагностирована инвазивная карцинома молочной железы, у 62 030 — карцинома *in situ*, свыше 40 тыс. из всех заболевших умерли. С взрослением поколения демографического «взрыва» ожидается, что количество женщин со злокачественной опухолью молочной железы увеличится на ≈ 30% в течение следующих 20 лет. Трагично, что злокачественная опухоль органа, доступного для самостоятельной пальпации и клинической диагностики, продолжает наносить такой тяжелый урон. В США смертность от рака молочной железы уступает только смертности от рака легкого.

ТАБЛИЦА 23.1 Поражения эпителия молочной железы и риск инвазивной карциномы

Заболевания	Относительный риск (абсолютный риск)*
Непролиферативные заболевания	1,0 (3%)
Эктазия протоков	
Кисты	
Апокринизация	
Гиперплазия слабой степени	
Аденоз	
Фиброаденома без смешанных признаков	
Пролиферативные заболевания без атипии	1,5–2,0 (5–7%)
Умеренная или выраженная гиперплазия	
Склерозирующий аденоз	
Папиллома	
Комплексные склерозирующие поражения	
Фиброаденома смешанного строения	
Пролиферативные заболевания с атипией	4,0–5,0 (13–17%)
Атипическая протоковая гиперплазия	
Атипическая дольковая гиперплазия	
Карцинома *in situ*	8,0–10,0 (25–30%)
Дольковая карцинома *in situ*	
Протоковая карцинома *in situ*	

* Относительный риск — это риск в сравнении с женщинами без предрасполагающих факторов. Абсолютный риск — это процент заболевших при отсутствии лечения.

Давно известно, что рак молочной железы — гетерогенное заболевание с широким спектром гистологических проявлений. Недавние генетические исследования показали, что существуют много типов злокачественной опухоли и разные кластеры в нескольких крупных группах с важными клинико-биологическими различиями. Большинство карцином содержат рецепторы эстрогена (ER) и характеризуются присутствием десятков генов, чувствительных к регуляции эстрогеном. Многие ER-негативные опухоли относятся к группе базальноподобных (*см.* далее).

ER-позитивные и ER-негативные карциномы имеют выраженные различия по клиническим характеристикам, морфологическим особенностям, эффективности лечения и прогнозу. В прошлом многие исследования проводили без различия этих групп, однако сейчас известно, что диагноз «рак молочной железы» объединяет несколько молекулярных классов (*см.* далее).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Длительное время заболеваемость раком молочной железы оставалась неизменной, но потом стала расти среди пожилых женщин (рис. 23.13). Отчасти это было обусловлено внедрением маммографического скрининга в начале 1980-х гг. Объем скрининга постепенно нарастал, однако в последние годы выходит на плато — 60–80% женщин. Основная польза скрининга — выявление небольших, преимущественно ER-позитивных очагов инвазивной карциномы и фокусов карциномы *in situ*. DCIS обычно хорошо выявляются при маммографии, что объясняет увеличение заболеваемости с 1980 г. (*см.* рис. 23.13). В результате раннего скрининга выявление мелких опухолей без поражения лимфатических узлов (стадия I) увеличилось, а крупных опухолей (стадии II–IV) — значительно снизилось (рис. 23.14). В течение того же периода времени частота карциномы молочной железы у молодых женщин, которым скрининг не проводят, не изменилась.

С 2001 по 2004 г. распространенность ER-позитивной инвазивной карциномы молочной железы снизилась. Причины снижения многофакторные. Стабилизация частоты карциномы среди женщин, прошедших скрининг, вероятно, связана с уменьшением заболеваемости в предшествующем скрининговому исследованию периоде. С 2002 г. многие женщины в постменопаузе перестали использовать заместительную гормональную терапию эстрогенами, т.к. исследования Women's Health Initiative показали, что данная терапия имеет ограниченный эффект [16]. За тот же период времени заболеваемость раком молочной железы среди женщин с темным цветом кожи оставалась неизменной, а количество ER-негативных злокачественных опухолей увеличилось, что доказывает неэффективность гормонального лечения этих опухолей. Наконец, изменились факторы риска заболевания (например, частота и продолжительность грудного вскармливания), стали использовать химиотерапевтические препараты, снижающие риск. Как бы там ни было, снижение частоты рака молочной железы — стойкая тенденция.

В течение 1980-х гг. количество женщин, умерших от рака молочной железы, оставалось неизменным, но заболеваемость им росла. С 1994 г. смертность снизилась с 30 до 20% (*см.* рис. 23.13), что можно объяснить ранним выявлением клинически значимых опухолей в результате скрининга и повышением качества лечения. Однако снижение смертности среди женщин с темным цветом кожи и других этнических групп, а также с ER-негативной злокачественной опухолью было не настолько выраженным. В этих группах смертность была выше, а заболеваемость ниже, чем в группе женщин с белым цветом кожи.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска, включенные в опросник BCRAT

Большинство факторов риска, выявленных при эпидемиологических исследованиях, собраны в опроснике Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT), который также включает данные исследований контрацепции и репродукции [17, 18] и отдельное внимание уделяет женщинам с темным цветом кожи. По результатам опросника можно определить вероятность развития у женщины инвазивной карциномы в течение 5 лет или всей жизни.

Пол. Наиболее важным фактором риска является женский пол (лишь 1% опухолей развивается у мужчин).

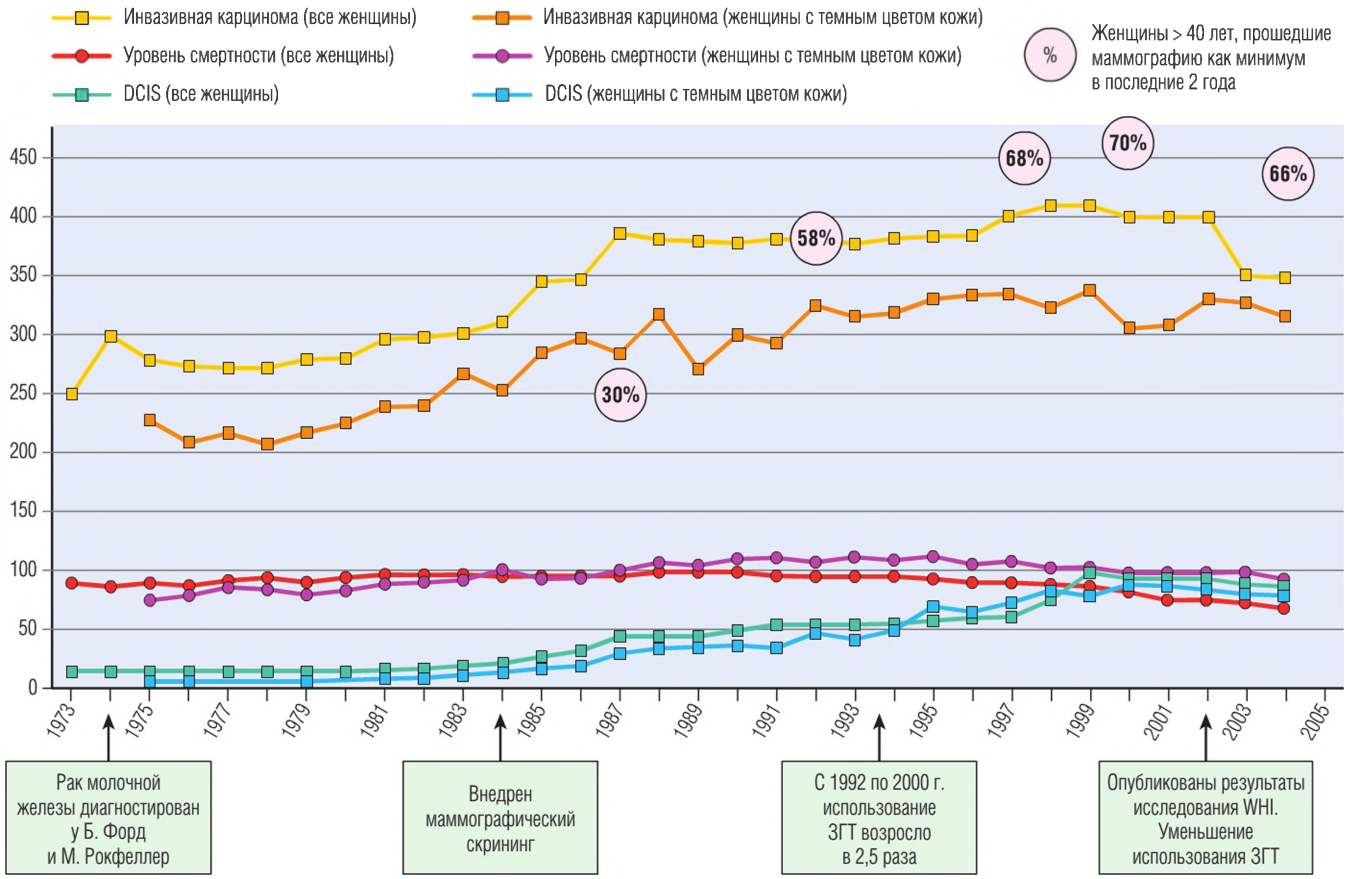


РИС. 23.13 Частота рака молочной железы и смертность от этого заболевания среди женщин старше 50 лет (данные SEER Cancer Statistics Review на 100 тыс. женщин, возрастные показатели приведены с поправкой на 1 млн стандартизованного населения в 2000 г. в США). DCIS — протоковая карцинома *in situ*; WHI — Women's Health Initiative; ЗГТ — заместительная гормональная терапия.

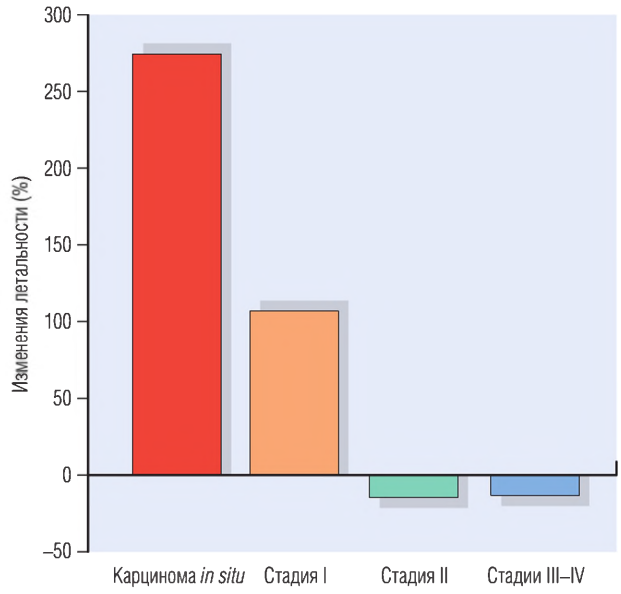


РИС. 23.14 Стадии рака молочной железы с 1983 по 1996 г. (данные SEER Cancer Statistics Review).

Возраст. Вероятность развития злокачественной опухоли повышается с возрастом, достигая максимума к 75–80 годам, после этого возраста риск снижается. Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза: 61 год — для женщин с белым цветом кожи, 56 лет — для женщин латиноамериканского происхождения и 46 лет — для женщин с темным цветом кожи. Рак молочной железы диагностируют у женщин с белым цветом кожи до 50 лет только в 20% случаев, в то время как среди женщин с темным цветом кожи — в 35% случаев, а среди женщин латиноамериканского происхождения — в 31%. Во всех этнических группах рак молочной железы встречается крайне редко среди женщин моложе 25 лет, но у молодых ≈ 50% злокачественных опухолей являются ER-негативными и HER2-позитивными (*см.* главу 3), в то время как среди женщин старше 40 лет такой тип злокачественных опухолей составляет < 30%.

Возраст менархе. Женщины, у которых менструации начались раньше 11 лет, имеют повышенный на 20% риск развития рака молочной железы по сравнению с женщинами, у которых менархе наступило после 14 лет. Поздняя менопауза также повышает риск рака молочной железы.

Возраст первых родов живого ребенка[1]. Женщины, впервые родившие в возрасте до 20 лет, имеют риск в 2 раза меньше, чем нерожавшие или впервые родившие после 35 лет. Считается, что во время беремен-

[1] Возраст первых родов живого ребенка не является значимым фактором риска у женщин с темным цветом кожи.

ности происходит окончательная дифференцировка люминальных клеток, продуцирующих молоко, что предохраняет от развития рака [4]. Этот защитный эффект может быть нивелирован в случае поздней беременности, когда клетки уже накопили злокачественный потенциал. Вероятно, в этой ситуации изменения стромы, обеспечивающие рост и увеличение долек, способствуют трансформации карциномы *in situ* в инвазивную карциному. Изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, объясняют высокий риск заболеваний, развивающихся в этот период (эффект наиболее заметен у женщин старших возрастных групп) [5].

Рак молочной железы у близких родственников. Риск развития рака молочной железы возрастает при наличии злокачественной опухоли у прямых родственников (матери, сестры, дочери), особенно если опухоль диагностировали в юном возрасте. Однако большинство женщин не имеют этого заболевания в семейном анамнезе: только у 13% пациенток болеет один близкий родственник, у 1% — два и более. Напротив, у > 87% пациенток с отягощенным семейным анамнезом рак молочной железы не наблюдается. Наибольший риск заболевания обусловлен сочетанием наследственных мутаций низкого риска и спонтанных негенетических факторов.

Критерии BCRAT не приспособлены для расчета вероятности развития рака молочной железы у женщин из группы высокого риска, например с мутациями *BRCA1*, *BRCA2* (*см.* далее).

Атипическая гиперплазия. Биопсии молочной железы в анамнезе, особенно выявление атипической гиперплазии, повышает риск инвазивной карциномы. Риск повышается, но в меньшей степени при пролиферативном заболевании без атипии (*см.* табл. 23.1).

Расовая принадлежность. Женщины с белым цветом кожи имеют более высокий риск развития рака молочной железы. В частности, в этой группе риск развития инвазивной карциномы в течение 20 лет после 50 лет составляет 1 : 15, в группе женщин с темным цветом кожи — 1 : 20, в группе женщин Азиатско-Тихоокеанского региона — 1 : 26, в группе латиноамериканок — 1 : 27 [19]. Однако заболевание у женщин с темным цветом кожи и латиноамериканок обычно манифестирует на более поздних стадиях, соответственно, смертность в этих группах выше. Кроме того, эти группы имеют иные медико-социальные условия: им менее доступна медицинская помощь, в частности маммография. Биологические особенности этих двух групп также играют важную роль [20]. У них рак молочной железы чаще развивается в молодом возрасте (до менопаузы), что ассоциируется с ER-негативной опухолью низкой степени дифференцировки. Мутации гена *p53* более характерны для женщин с темным цветом кожи, у латиноамериканок наблюдаются реже в сравнении с женщинами с белым цветом кожи и других этнических групп. Есть предположение, что эти различия частично обусловлены мутациями гена предрасположенности к раку молочной железы. Один из примеров — мутации *BRCA1* и *BRCA2*, с разной частотой встречающиеся в разных этнических группах [21].

Факторы риска, не включенные в опросник BCRAT

Выявлены дополнительные факторы риска, но они не были включены в опросник BCRAT из-за их неопределенной роли или редкой встречаемости.

Эстрогеновый статус. Заместительная гормональная терапия эстрогенами в постменопаузе повышает риск развития рака молочной железы в 1,2–1,7 раза, а повышение уровня прогестерона увеличивает его еще больше. Большинство опухолей являются ER-позитивными карциномами, включая инвазивную дольковую карциному. Их, как правило, выявляют на ранних стадиях, поэтому влияние на смертность небольшое. После публикации результатов исследования Women's Health Initiative в 2002 г. количество женщин, принимающих заместительную гормональную терапию эстрогенами в постменопаузе, снизилось с 17 до 7%, после чего в 2003 и 2004 гг. снизилось количество случаев ER-позитивной инвазивной карциномы молочной железы (*см.* рис. 23.13) [16].

Применение оральных контрацептивов значимо не влияет на риск рака молочной железы, но снижает риск карциномы эндометрия и яичников. Снижение уровня эндогенных эстрогенов после оварэктомии приводит к снижению риска рака молочной железы на 75%. Блокаторы эффектов эстрогенов (например, тамоксифен) или синтеза эстрогенов (например, ингибиторы ароматазы) также значительно снижают риск ER-позитивного рака молочной железы.

Плотность молочной железы. Высокая рентгенологическая плотность молочной железы — фактор риска развития злокачественной опухоли. Этот показатель ассоциируется с молодым возрастом и гормональным статусом и может быть обусловлен неполной инволюцией ткани железы в конце менструального цикла, что, в свою очередь, может привести к повышению количества клеток, потенциально подверженных злокачественной трансформации.

Плотные молочные железы также затрудняют диагностику при маммографии. В таких случаях следует использовать другие методы визуализации, например МРТ.

Воздействие облучения. Любое облучение грудной клетки (лучевая терапия, атомный взрыв, авария на атомной электростанции) повышает риск развития рака молочной железы. Риск выше у молодых пациенток и при высокой дозе облучения. Например, подростки и девушки моложе 20 лет после лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина имеют риск развития рака молочной железы в течение 10–30 лет от 20 до 30%. В связи с этим лучевую терапию злокачественных опухолей у молодых пациенток используют ограниченно. Риск неблагоприятного влияния облучения у женщин старше 25 лет значительно ниже. При маммографии используют небольшие дозы радиации, не влияющие на риск развития опухоли.

Карцинома контралатеральной молочной железы и рак эндометрия. У ≈ 1% женщин со злокачественной опухолью одной молочной железы в течение 1 года развивается опухоль второй железы. Риск выше у женщин

с наследственными мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, часто служащими причиной множественных опухолей. Рак молочной железы и рак эндометрия имеют несколько общих факторов риска, наиболее важным является пролонгация эстрогеновой стимуляции.

Географическое положение. Частота рака молочной железы в США и Европе в 4–7 раз больше, чем в других странах, но уровень заболеваемости растет в мире повсеместно. К 2020 г. 70% случаев этой злокачественной опухоли будут приходиться на развивающиеся страны. Интересно, что риск развития рака молочной железы растет у иммигрантов в США с каждым поколением. Факторами, обусловливающими этот рост, скорее всего, являются модифицируемые факторы риска, а именно: репродуктивный анамнез, продолжительность грудного вскармливания, особенности питания, ожирение, физическая активность, факторы окружающей среды.

Питание. Крупные исследования не выявили связи рака молочной железы с особенностями питания. Любители кофе будут рады узнать, что потребление кофеина может снизить риск развития рака молочной железы. Однако даже умеренное потребление алкоголя, а тем более злоупотребление повышает риск заболевания. Возможно, определенную роль играют высокое содержание в рационе продуктов, стимулирующих выработку эстрогенов, и низкое содержание фолатов.

Ожирение. Риск снижен у полных женщин моложе 40 лет, что обусловлено наличием у них ановуляторного цикла либо более низким уровнем прогестерона в конце цикла. Однако в менопаузе риск развития рака у полных возрастает, что связано с повышенным синтезом эстрогенов в жировой ткани.

Физическая нагрузка. Физическая активность дает небольшой защитный эффект. У женщин в предменопаузе, не имеющих лишнего веса и имеющих доношенные беременности, риск снижен.

Грудное вскармливание. Чем дольше женщина кормит грудью, тем больше снижается риск развития рака молочной железы. Грудное вскармливание подавляет овуляцию и может вызвать терминальную дифференцировку люминальных клеток [4]. Более низкую заболеваемость раком молочной железы в развивающихся странах отчасти можно объяснить более длительным периодом грудного вскармливания [22].

Факторы окружающей среды. Есть данные, что загрязнения окружающей среды, например пестициды, содержащие хлор, оказывают эстрогенный эффект на организм человека. В настоящее время активно изучают возможные связи этого со злокачественной опухолью молочной железы, но окончательных данных пока нет.

Курение. Курение не ассоциируется с развитием рака молочной железы, однако установлено, что оно связано с перидуктальным маститом (*см.* ранее). Рак молочной железы был главной причиной летальности среди женщин до начала 1990-х гг., затем на первое место вышел рак легкого. В настоящее время в 2 раза больше женщин умирают от рака легкого, чем от рака молочной железы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большинство причин рака молочной железы являются гормональными и генетическими. Однако возможны и спорадические случаи, вероятно вызванные нарушением гормонального статуса, и наследственные, ассоциированные с зародышевыми мутациями. Наследственный рак молочной железы стал объектом пристального внимания, поскольку выявление генетических мутаций поможет установить причины ненаследственного рака. И недавние исследования подтвердили эти ожидания. Начнем обсуждение с наследственного рака молочной железы, потом перейдем к спорадическому.

Наследственный рак молочной железы

Наследование гена или генов предрасположенности к раку молочной железы является причиной ≈ 12% злокачественных опухолей молочной железы [23, 24]. Вероятность наследственного рака возрастает с увеличением количества заболевших близких родственников, манифестацией заболевания до менопаузы и/или множественными злокачественными опухолями при наличии родственников с другими специфическими вариантами опухолей (*см.* далее).

В некоторых семьях повышенный риск обусловлен одиночной мутацией гена предрасположенности к раку молочной железы (табл. 23.2). Мутации *BRCA1* и *BRCA2* обусловливают большинство опухолей, вызванных моногенными нарушениями, что составляет ≈ 3% всех злокачественных опухолей молочной железы. Пенетрантность (процент проявления заболевания у носителей мутации) варьирует от 30 до 90%, что определяется специфичностью мутации. Мутации *BRCA1* также значительно повышают риск развития карциномы яичника (диагностируют у 20–40% носителей мутации). Мутации *BRCA2* ассоциируются с меньшим риском развития карциномы яичника (10–20%), но чаще — с раком молочной железы у мужчин. Носители мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* также имеют повышенный риск развития других злокачественных опухолей, например карциномы предстательной железы и карциномы поджелудочной железы.

Гены *BRCA1* и *BRCA2* содержат > 80 тыс. пар нуклеотидов. Каждый ген имеет сотни различных мутаций, поражающих разные отделы гена. В общей популяции частота мутаций, повышающих риск развития рака молочной железы, составляет только 0,1–0,2%, часто наблюдается несущественный полиморфизм. Это создает для генетической диагностики определенные трудности. Обычно генетическая диагностика ограничена пациентами со злокачественной опухолью в семейном анамнезе или принадлежащими к этническим группам риска. Например, 2–3% евреев ашкенази являются носителями одной из трех специфических мутаций: две — *BRCA1*, одна — *BRCA2*. Выявление носителей мутаций важно, поскольку профилактическая мастэктомия и оварэктомия могут снизить уровень заболеваемости и смертности.

BRCA1-ассоциированный рак молочной железы, как правило, является низкодифференцированным с

ТАБЛИЦА 23.2 Самые распространенные моногенные наследственные мутации генов предрасположенности к раку молочной железы

Ген (расположение) и название заболевания (частота)*	Моногенный наследственный рак†	Риск развития рака молочной железы к 70 годам£ (%)	Изменения в спорадической злокачественной опухоли	Ассоциированные злокачественные опухоли	Функции гена	Комментарии
BRCA1 (17q21) Наследственный рак молочной железы и яичника (1 : 860)	52% (≈ 2% всех злокачественных опухолей молочной железы)	40–90	Мутации редки, инактивирующее метилирование в 50% некоторых подтипов опухолей (например, медуллярном и метапластическом)	Яичника, маточных труб, молочной железы у мужчин (реже, чем при *BRCA2*), предстательной железы, поджелудочной железы	Ген-супрессор опухолей, регуляция транскрипции, восстановление двухцепочечных разрывов ДНК	Карцинома молочной железы обычно низкодифференцированная и тройная негативная (базальноподобная) с мутациями *p53*
BRCA2 (13q12–13) Наследственный рак молочной железы и яичника (1 : 740)	32% (≈ 1% всех злокачественных опухолей молочной железы)	30–90	Мутации и утраты экспрессии редки	Яичника, молочной железы у мужчин, предстательной железы, поджелудочной железы, желудка, меланома, желчного пузыря, желчных протоков, глотки	Ген-супрессор опухолей, регуляция транскрипции, восстановление двухцепочечных разрывов ДНК	Биаллельные зародышевые мутации вызывают редкий вариант анемии Фанкони (*см.* главу 7)
p53 (17p13.1) Синдром Ли–Фраумени (1 : 5000)	3% (< 1% всех злокачественных опухолей молочной железы)	> 90	Мутации в 20% случаев, утрата гетерозиготности в 30–42% случаев, чаще всего в тройной негативной опухоли	Саркома, лейкемия, опухоли головного мозга, адренокортикальная карцинома и др.	Ген-супрессор опухолей с ведущей ролью контроля клеточного цикла, репарация ДНК, репликация ДНК, апоптоз	В спорадических опухолях молочной железы наиболее часто встречается мутация *p53*
CHEK2 (22q12.1) Синдром Ли–Фраумени (1 : 100)	5% (≈ 1% всех злокачественных опухолей молочной железы)	10–20	Мутации редки (< 5%), прекращение экспрессии белков как минимум в 30% случаев по неизвестным причинам	Предстательной железы, щитовидной железы, почек, прямой кишки	Контролирующие киназы клеточного цикла, выявление и устранение повреждений ДНК, активационное фосфорилирование BRCA1 и p53	Может повышать риск рака молочной железы после облучения

* Частота гетерозигот в популяции США и частота генетических мутаций в некоторых этнических группах выше (например, мутации *BRCA1* и *BRCA2* чаще встречаются у евреев ашкенази).
† Наследственный рак молочной железы с типом наследования, характерным для одного гена.
£ Риск зависит от специфических мутаций и изменяется другими генами.
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

медуллярными характеристиками (синцитиальный рост с нечеткими краями и лимфоцитарным инфильтратом). Эта злокачественная опухоль не экспрессирует ER и рецепторы прогестерона (PR), нехарактерна для нее и гиперэкспрессия HER2/Neu (так называемая *тройная негативная опухоль* — ER-негативная + PR-негативная + HER2-негативная). Генетический профиль схож с базальноподобной злокачественной опухолью (*см.* далее). Злокачественная опухоль, вызванная мутацией *BRCA1*, также часто ассоциируется с утратой неактивной Х-хромосомы и удвоением активной Х-хромосомы, что приводит к отсутствию телец Бара [25].

BRCA2-ассоциированный рак молочной железы также имеет относительно низкую степень дифференцировки, однако чаще, чем *BRCA1*-ассоциированный, является ER-позитивным.

Другие гены предрасположенности к раку молочной железы гораздо реже являются причиной заболевания. Все вместе они обусловливают не более 10% наследственных опухолей (*см.* табл. 23.2). Синдром Ли–Фраумени, вызванный наследственной мутацией *p53*, и вариант этого синдрома, вызванный наследственной мутацией гена *CHEK2*, вместе обусловливают ≈ 8% злокачественных опухолей, ассоциированных с мутациями одного гена. Мутации генов-супрессоров опухолей *PTEN* (синдром Каудена), *LKBI/STK11* (синдром Пейтца–Егерса), *ATM* (атаксия-телеангиэктазия) наблюдаются в < 1% случаев и описаны в других разделах.

Генетические нарушения высокого риска обусловливают ≈ 25% случаев наследственного рака молочной железы. Поиски гена предрасположенности *BRCA3* оказались неудачными, других высокопенетрантных генов может не существовать. Вероятно, наследственный рак молочной железы может быть вызван множественными генетическими нарушениями со слабым эффектом.

Было проведено исследование полногеномных ассоциаций (GWAS) и выявлен ряд генов-кандидатов, связанных с риском заболевания, в т.ч. рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) типа 2 [24]. Результаты этого исследования необходимо учитывать при оценке генетических различий у представителей разных этнических групп, имеющих разную частоту рака молочной железы и разную распространенность молекулярных подтипов.

Большинство генов предрасположенности к раку молочной железы являются генами-супрессорами опухолей, участвуют в репарации ДНК, контроле клеточного цикла и регуляции апоптоза (*см.* главу 7). За исключением гена *p53*, мутации генов предрасположенности к раку редко наблюдаются в спорадических опухолях. Тем не менее для спорадических карцином, особенно для низкодифференцированных и базальноподобных опухолей, которые крайне схожи с низкодифференцированным вариантом, характерно снижение экспрессии *BRCA1* и *CHEK2*, а их генетический профиль схож с профилем наследственных злокачественных опухолей, возникающих у носителей *BRCA1*. Возможно, что нарушения генов при спорадической опухоли происходят посредством неизвестных пока механизмов.

Спорадический рак молочной железы

Факторы риска развития спорадического рака молочной железы связаны с гормональным статусом: возрастом менархе и менопаузы, репродуктивным анамнезом, продолжительностью грудного вскармливания, приемом экзогенных эстрогенов. Большинство спорадических злокачественных опухолей молочной железы развиваются в постменопаузе и являются ER-позитивными.

Гормональное воздействие увеличивает количество потенциальных клеток-мишеней, стимулируя рост молочных желез во время пубертатного периода, менструального цикла и беременности. Гормоны также регулируют циклы пролиферации, во время которых возможно повреждение ДНК. При наличии предраковых или злокачественных изменений гормональное воздействие может стимулировать рост опухолевых клеток и нормального эпителия или стромы, что способствует развитию опухоли.

Эстрогены могут играть более значимую роль в канцерогенезе. Метаболиты эстрогенов могут вызвать мутацию или повредить ДНК свободными радикалами клеток, что было показано на животной модели [26]. Также было отмечено, что некоторые измененные гены, участвующие в синтезе и метаболизме эстрогенов, повышают риск развития рака молочной железы, например аналог цитохрома P450 изменяет метаболизм тамоксифена у некоторых женщин [27].

Канцерогенез и прогрессирование опухоли

Разнообразные гистологические признаки карциномы молочной железы и вариабельность предраковых поражений служат внешними проявлениями сложных генетических и эпигенетических изменений. Считают, что нормальная клетка должна подвергнуться изменениям, чтобы стать злокачественной (*см.* главу 7) [28, 29]. Каждое изменение может быть получено путем смены активности одного из многих генов, регулирующих общий клеточный цикл.

Популяции клеток с генетическими и эпигенетическими изменениями, обусловливающие возможность канцерогенеза, лежат в основе морфологически выявляемых заболеваний молочной железы (*см.* ранее), которые ассоциируются с повышенным риском рака молочной железы. К самым ранним таким изменениям относят пролиферативные, которые могут быть следствием утраты сигналов, ингибирующих рост, аберрантных усилений сигналов роста или снижения апоптоза. Например, в самых ранних изменениях — атипической протоковой гиперплазии и атипической дольковой гиперплазии — выявляют повышение экспрессии рецепторов гормонов и атипичную регуляцию пролиферации [10, 30]. Пролиферативные изменения, как правило, редко сопровождаются утратой гетерозиготности, что часто встречается при атипической гиперплазии и является характерным признаком кар-

циномы *in situ*. Выраженная нестабильность ДНК в виде анеуплоидии (увеличение ядра, нерегулярность контура и гиперхромазия) отмечается только при низкодифференцированной DCIS и некоторых инвазивных карциномах. В определенный момент опухолевой прогрессии клон злокачественных клеток становится бессмертным и приобретает возможность управлять неоангиогенезом. Морфологические и биологические особенности обычно проявляются уже на стадии карциномы *in situ* и в большинстве случаев идентичны свойствам сопутствующей инвазивной карциномы.

Происхождение клеток рака молочной железы представляет особый интерес, т.к. имеет большое значение для установления этиологии и назначения терапии. Гипотеза о стволовых опухолевых клетках предполагает, что в популяции стволовых клеток могут появляться злокачественные клетки, которые имеют уникальные характеристики, отличающие их от более дифференцированных клеток [31, 32]. Хотя большинство опухолевых клеток относятся к нестволовым, только наличие стволовых опухолевых клеток способствует прогрессированию опухоли или ее рецидивированию. Для эффективного лечения необходимо воздействовать только на эту популяцию клеток, которую в настоящее время идентифицировать трудно.

Наиболее вероятный источник большинства карцином молочной железы — люминальные клетки, экспрессирующие ER, т.к. большинство злокачественных опухолей являются ER-позитивными, а клетки на стадии предракового поражения (при атипической гиперплазии) наиболее схожи с люминальными клетками (рис. 23.15). ER-негативные карциномы могут развиваться из ER-негативных миоэпителиальных клеток [33, 34], что объясняет, почему в недифференцированной злокачественной опухоли или базальноподобной карциноме обнаруживаются белки миоэпителиальных клеток. Другим источником происхождения могут быть ER-позитивные клетки-предшественники, утратившие способность экспрессировать ER [10, 35]. Поражения, предшествующие ER-негативным карциномам, неизвестны (*см.* рис. 23.15).

Финальный этап канцерогенеза — трансформация карциномы *in situ* в инвазивную карциному. Это наиболее важное, но, к сожалению, наименее изученное событие. Генетические маркеры, специфические для инвазивной карциномы, выявить сложно. Важно помнить, что структура и функционирование нормальной молочной железы зависят от комплексного взаимодействия между люминальными, миоэпителиальными и стромальными клетками. Молекулярные изменения, которые в норме происходят при формировании новых протоков и долек во время полового созревания и беременности (деструкция базальной мембраны, повышение пролиферации, отсутствие подавления роста, ангиогенез и инвазия стромы), могут происходить и при канцерогенезе [2]. Ремоделированием молочных

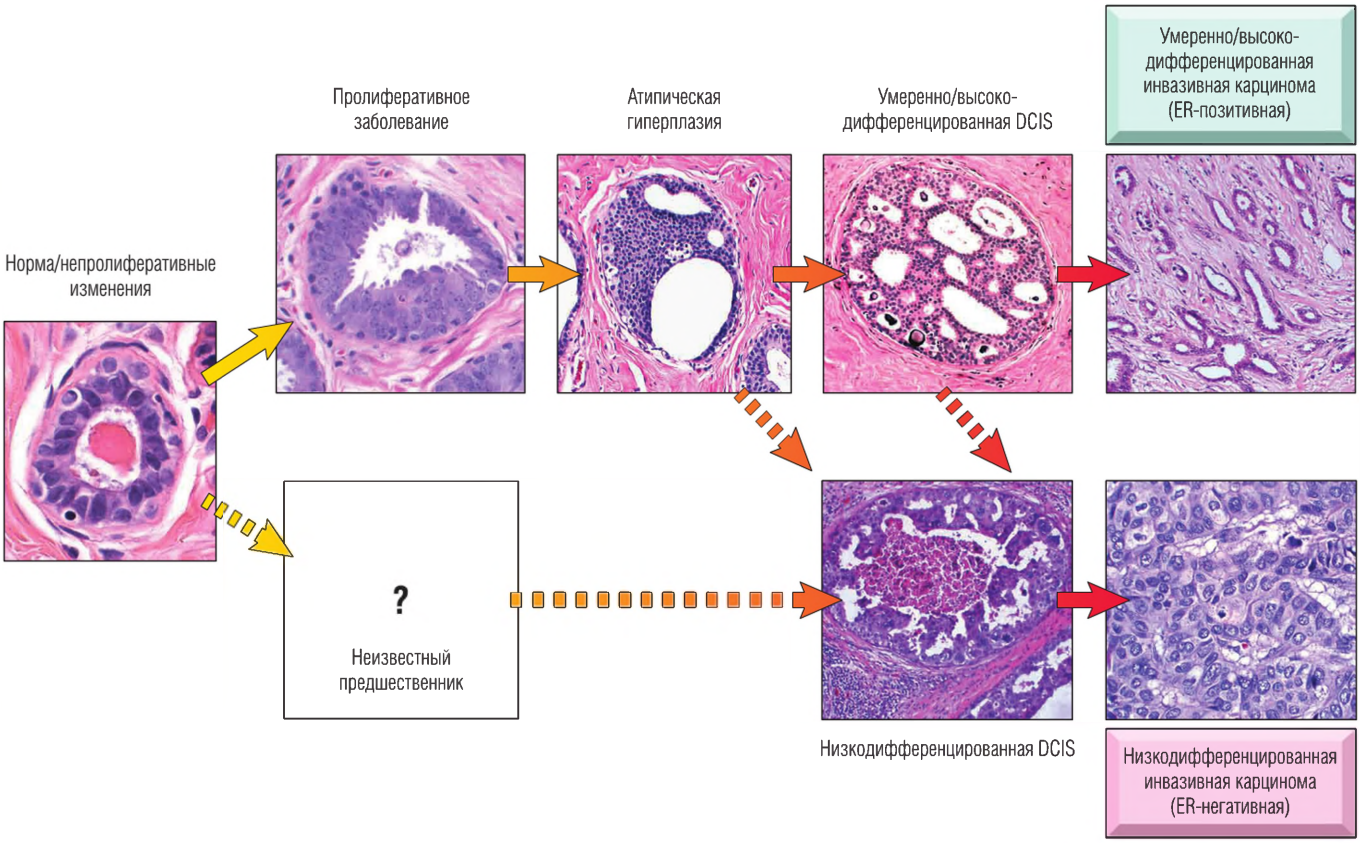


РИС. 23.15 Предполагаемая последовательность предраковых изменений в молочной железе. Морфологические характеристики приведены в соответствии с развитием инвазивной карциномы. DCIS — протоковая карцинома *in situ*; ER — рецептор эстрогена.

желез, включающим воспалительную и репаративную тканевую реакцию, можно объяснить кратковременное повышение частоты рака молочной железы во время и непосредственно после беременности, т.к. изменения при ремоделировании могут способствовать трансформации карциномы *in situ* в инвазивную карциному [5, 36, 37].

Итак, существует множество путей патогенеза рака молочной железы. Рак молочной железы — это не одна болезнь, а несколько, каждая из которых обладает уникальными характеристиками. Определение этой особенности привело к внедрению молекулярной классификации карцином молочной железы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Более 95% злокачественных опухолей молочной железы — аденокарциномы, которые подразделяют на неинвазивные (карциномы *in situ*) и инвазивные (*инфильтративные*). Карцинома *in situ* — это опухоль, ограниченная базальной мембраной протока или дольки, а инвазивная карцинома проникает через базальную мембрану в строму. В строме опухолевые клетки могут инвазировать сосуды, что приводит к развитию отдаленных метастазов и поражению лимфатических узлов.

Несмотря на то что все карциномы молочной железы развиваются из терминальной дольково-протоковой единицы [38], используют 2 термина: «дольковая карцинома» и «протоковая карцинома». Карциному *in situ* подразделяют на дольковую и протоковую в зависимости от локализации — в просвете дольки или протока. Однако в настоящее время отмечено, что особенности роста карциномы *in situ* не отражают ее происхождения, а связаны с биологией опухолевых клеток, например с тем, экспрессируют ли они молекулы адгезии Е-кадгерин или нет. Согласно последнему пересмотру классификации, термином «дольковая карцинома» обозначают *аденокарциному специфического типа*, термином «протоковая карцинома» — *аденокарциному неспецифического типа*.

Неинвазивные карциномы

Протоковая карцинома in situ

С введением маммографического скрининга частота DCIS в странах с хорошо развитой системой скрининга выросла с < 5 до 15–30% всех карцином молочной железы (*см.* рис. 23.13) [39]. Среди опухолей молочной железы ≈ 50% являются DCIS. Большинство из них выявляют по наличию микрокальцификатов, остальные — по перидуктальному фиброзу, окружающему очаг карциномы, или по формированию объемного образования. Редко DCIS (обычно микропапиллярный вариант) проявляется инверсией соска или является случайной находкой во время биопсии, выполненной по другим причинам.

DCIS представляет собой образование из злокачественных клеток, ограниченное базальной мембраной протоков и долек. Количество миоэпителиальных клеток может быть снижено, но они есть. DCIS может выходить за пределы протоков и долек, инфильтрируя прилегающие ткани молочной железы. При вовлечении долек ацинусы обычно расширяются и становятся однотипными, похожими на мелкие протоки.

Морфология. Гистологически DCIS подразделяют на несколько видов: комедокарциному, солидную карциному, криброзную карциному, папиллярную карциному и микропапиллярную карциному. Некоторые виды DCIS имеют однообразный тип строения, но в большинстве случаев выявляется сочетание нескольких компонентов.

Комедокарцинома характеризуется наличием солидных полей плеоморфных клеток с выраженной гиперхромазией ядер и наличием очагов центрального некроза (рис. 23.16В). Мембраны некротических клеток обычно кальцифицируются и выявляются при маммографии в виде линейных или ветвящихся микрокальцификатов (*см.* рис. 23.16А). Характерны перидуктальный фиброз и хроническая воспалительная инфильтрация. Опухоли могут формировать пальпируемые объемные образования (*см.* рис. 23.16Б).

Некомедозные DCIS отличаются мономорфной популяцией клеток с низкой или умеренной клеточной атипией. Возможно сочетание нескольких морфологических видов. При криброзном виде DCIS внутриэпителиальные пространства распределены равномерно и одинаковы по форме («штампованные») (рис. 23.17А).

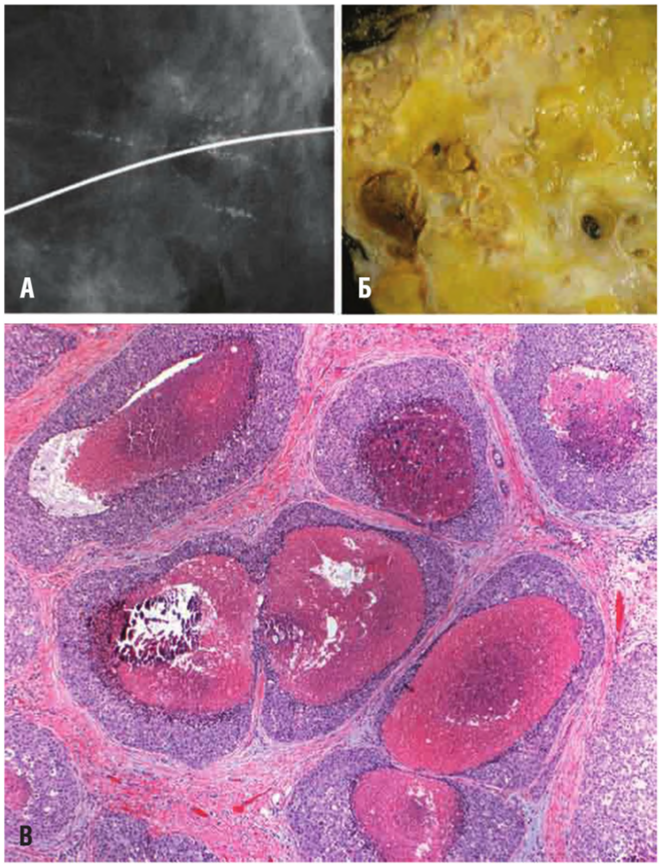


РИС. 23.16 Комедокарцинома. **(А)** На рентгенограмме выявляются ветвящиеся микрокальцификаты в протоках. **(Б)** Протоки заполнены детритом (комедоподобные) и окружены фиброзом. **(В)** Комедокарцинома с крупным очагом центрального некроза и кальцификатами, заполняющими несколько смежных протоков.

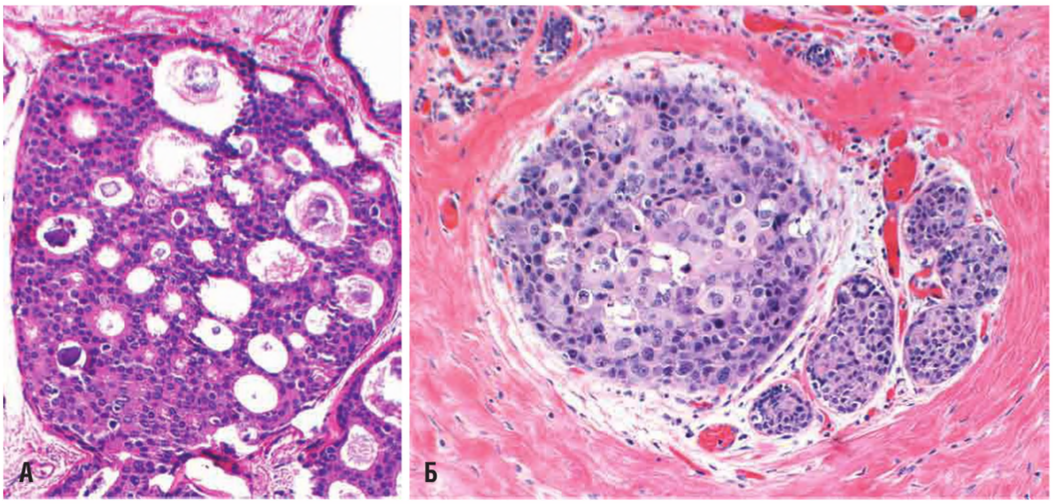


РИС. 23.17 Некомедозная протоковая карцинома *in situ*. **(А)** Криброзная протоковая карцинома *in situ* представлена клетками, окаймляющими округлые характерные («штампованные») пространства. Протоки заполнены слизеподобным секретом с кальцификатами. **(Б)** При солидной протоковой карциноме *in situ* опухолевые клетки более плотно прилегают друг к другу и деформируют дольку. Видны лишь несколько нормальных люминальных клеток. Этот вид протоковой карциномы *in situ* обычно не ассоциируется с кальцификатами и может не проявляться клинически.

Солидный вид полностью заполняет вовлеченные пространства (*см.* рис. 23.17Б). При папиллярном виде опухоль растет внутри просвета протоков с формированием фиброваскулярных тяжей, которые обычно утрачивают нормальный миоэпителиальный слой (рис. 23.18А). Микропапиллярный вид характеризуется луковичными разрастаниями без фиброваскулярной основы, часто объединенными в сложные внутрипротоковые структуры (*см.* рис. 23.18Б). Кальцификаты, как правило, формируются из содержимого секрета протоков, но могут ассоциироваться с некрозом.

Болезнь Педжета соска — редкое проявление рака молочной железы (1–4%) в виде односторонней эритематозной сыпи с формированием чешуйчатой корки. Из-за зуда заболевание можно ошибочно принять за экзематозный дерматит. Злокачественные клетки (клетки Педжета) распространяются из DCIS по протоковой системе в млечные синусы и кожу соска без выхода за пределы базальной мембраны (рис. 23.19). Опухолевые клетки нарушают эпителиальный барьер, в результате межклеточная жидкость просачивается на поверхность соска. Клетки Педжета легко выявить в биоптате или цитологическом препарате экссудата.

Опухоль пальпируется у 50–60% женщин с болезнью Педжета соска, практически у всех них выявляют инвазивную карциному. И наоборот, у женщин без паль-

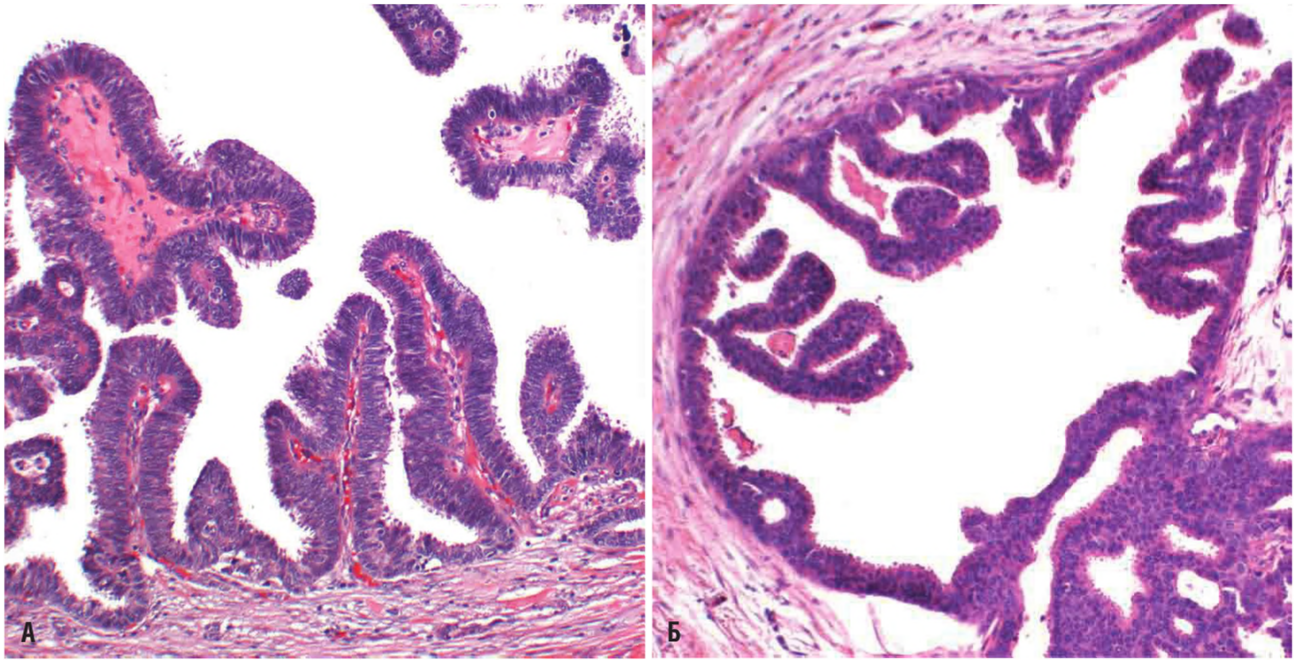


РИС. 23.18 Некомедозная протоковая карцинома *in situ*. **(А)** Папиллярная протоковая карцинома *in situ*. Нежные фиброваскулярные тяжи выступают в протоки, покрыты мономорфными высокими цилиндрическими клетками. Миоэпителиальные клетки отсутствуют. **(Б)** Микропапиллярная протоковая карцинома *in situ*. Сосочки солидные, без стромы, связаны со стенкой протока узкой ножкой, часто ветвятся.

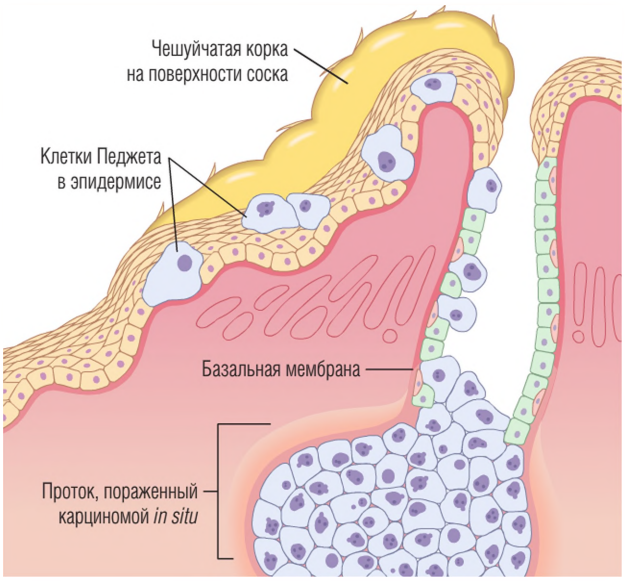


РИС. 23.19 Болезнь Педжета соска. Протоковая карцинома *in situ* молочной железы может распространяться по протокам до соска, вовлекая его кожу без поражения базальной мембраны. Злокачественные клетки нарушают плотный плоскоэпителиальный покров, позволяя межклеточной жидкости просачиваться на поверхность соска, в результате формируется чешуйчатая корка.

пируемой опухоли выявляют только DCIS. Карциномы обычно низкодифференцированные, ER-негативные, с гиперэкспрессией HER2/Neu. Прогноз при болезни Педжета соска зависит от характеристик карциномы и не зависит от наличия или отсутствия внутрипротокового компонента, вовлекающего кожу, при сопоставимости других прогностических факторов.

DCIS с микроинвазией диагностируют в тех случаях, когда инвазия через базальную мембрану в окружающую строму составляет не более 0,1 см. Микроинвазия чаще всего выявляется в сочетании с комедокарциномой. При единичных фокусах микроинвазии прогноз близок к прогнозу при DCIS.

Эволюцию DCIS до недавнего времени было трудно проследить. Методом лечения была мастэктомия, а за хирургическим вмешательством обычно следовала лучевая терапия. При отсутствии лечения из небольшой высокодифференцированной DCIS в течение 1 года в 1% случаев развивается инвазивная карцинома [40]. Большинство этих опухолей локализуются в том же квадранте, что и внутрипротоковое поражение, имеют одинаковые гормональный статус, статус HER2/Neu и степень дифференцировки. Считают, что вероятность прогрессирования DCIS до инвазивной карциномы выше при низкой степени дифференцировки первичной опухоли. Предполагается поиск специфических молекулярно-биологических особенностей, которые позволят прогнозировать течение заболевания и разработать таргетную терапию [35].

Эффективным методом лечения является мастэктомия (95%). Редкие рецидивы и летальные исходы обусловлены наличием остаточной опухоли, не удаленной при первом вмешательстве, или пропущенной инвазии.

Органосохраняющие операции возможны у большинства женщин, страдающих DCIS, однако остается высокий риск рецидива. Основные факторы рецидива опухоли: (1) степень дифференцировки; (2) размер поражения; (3) состояние краев резекции. При широком иссечении опухоли (минимум 1 см от края) частота рецидивов относительно низкая. Полное иссечение опухоли — сложная задача, т.к. размер очага можно точно установить только при патологоанатомическом исследовании. Последующие облучение и лечение тамоксифеном снижают риск рецидива. К сожалению, эффект тамоксифена ограничен ER-позитивными опухолями [41]. При адекватном лечении риск рецидива DCIS в той же железе ненамного выше, чем риск поражения контралатеральной железы [42]. Независимо от лечения смерть от DCIS очень редка (< 2%).

Дольковая карцинома in situ

LCIS всегда является случайной находкой в биоптате, т.к. эта опухоль не ассоциируется ни с микрокальцификатами, ни с уплотнением стромы. В результате распространенность LCIS (1–6% от общего числа злокачественных опухолей) не изменилась после внедрения маммографического скрининга. При биопсии обеих молочных желез LCIS является двухсторонней в 20–40% наблюдений (в отличие от DCIS — 10–20% случаев). LCIS чаще встречается у молодых женщин: 80–90% этих нарушений выявляют до менопаузы.

Клетки LCIS и инвазивной дольковой карциномы идентичны по морфологии и генетическим нарушениям, например по утрате экспрессии E-кадгерина (трансмембранной молекулы адгезии, которая способствует сцеплению друг с другом клеток нормального эпителия молочной железы).

Морфология. Атипическая дольковая гиперплазия, LCIS и инвазивная дольковая карцинома состоят из слабо связанных друг с другом клеток с овальным или округлым ядром и мелким ядрышком (рис. 23.20А). Клетки утрачивают экспрессию E-кадгерина, в результате становятся округлыми и теряют контакт с соседними клетками (*см.* рис. 23.20Б). Часто присутствуют перстневидные клетки, продуцирующие муцин. При LCIS редко нарушается строение молочной железы, ацинусы и дольки остаются хорошо различимыми. LCIS почти всегда экспрессирует ER и PR, гиперэкспрессия HER2/Neu не выявляется.

Инвазивная карцинома у женщин с LCIS развивается так же часто, как и у пациенток с DCIS без лечения. При наблюдении пациенток более 20 лет инвазивная карцинома развилась в 25–35% случаев (≈ 1% в год). Риск развития инвазивной карциномы повышается в обеих молочных железах (в большей степени в ипсилатеральной железе) [42–44]. Инвазивные карциномы, развивающиеся на фоне LCIS, в большинстве случаев не имеют специфичных морфологических признаков. При выборе терапии рассматривают профилактическую двухстороннюю мастэктомию, применение тамоксифена, однако чаще ограничиваются регулярными и тщательными клиническим наблюдением и маммографическим скринингом.

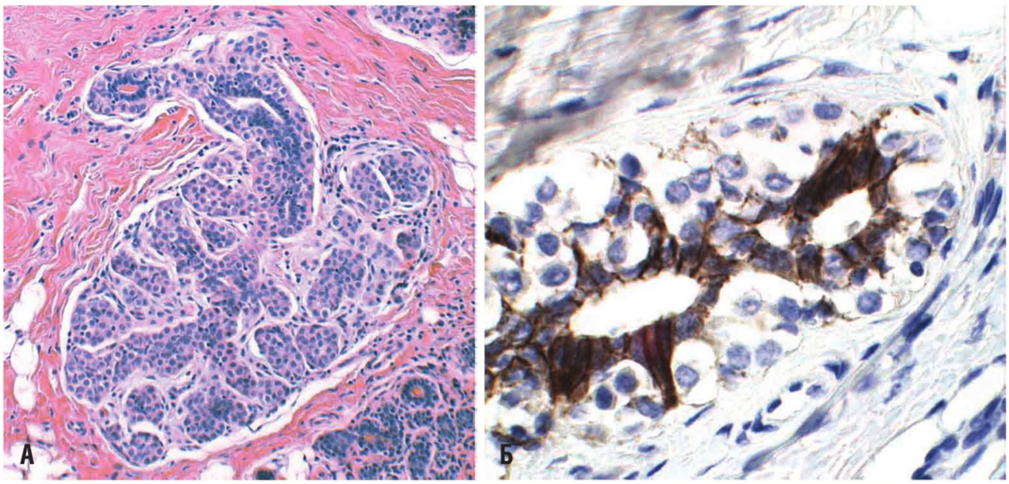


РИС. 23.20 Дольковая карцинома *in situ*. **(А)** Мелкие, округлые, отдельно расположенные мономорфные клетки заполняют дольку и ацинус. Можно определить предшествующее строение дольки. Для этой опухоли характерно педжетоидное распространение в прилегающие дольки. **(Б)** Иммунопероксидазное исследование позволяет выявить экспрессию Е-кадгерина в нормальных люминальных клетках, которые вытесняются Е-кадгерин-негативными клетками LCIS, расположенными вдоль базальной мембраны.

Изредка карциномы *in situ* при отсутствии экспрессии Е-кадгерина характеризуются высокой атипией ядер и центральным некрозом. Опухоль может быть ER-негативной, некоторые гиперэкспрессируют HER2/Neu. Происхождение такой карциномы *in situ* неизвестно, она может отличаться от типичной LCIS [44].

Инвазивные карциномы

При отсутствии маммографического скрининга инвазивную карциному чаще диагностируют уже на стадии пальпируемой опухоли. В более 50% наблюдений пальпируемая опухоль молочной железы ассоциируется с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах. Крупные карциномы могут быть фиксированы к грудной стенке или вызывать деформацию кожи. При поражении центрального сегмента молочной железы возможна инверсия соска. Поражение лимфатических сосудов может быть настолько выраженным, что нарушается локальный дренаж. Это приводит к лимфедеме и утолщению кожи. В таких случаях кожа на молочной железе приобретает вид апельсиновой корки.

У женщин старшего возраста инвазивная карцинома обычно проявляется на маммограмме тенью (рис. 23.21А). Опухоли, выявленные с помощью маммографии, обычно в 2 раза меньше пальпируемых. В менее 20% случаев выявляются метастазы в лимфатических узлах. Инвазивная карцинома, проявляющаяся на маммограмме кальцификатами без формирования тени, обычно имеет очень маленький размер, для нее метастазы нехарактерны.

Термин «воспалительная карцинома» используют для опухолей, проявляющихся отеком и покраснением молочной железы. Такой внешний вид вызван выраженной инвазией и обструкцией сосудов кожи опухолевыми клетками. Карцинома обычно не формирует четкого пальпируемого образования, что может ввести врача в заблуждение. В этом случае ошибочный

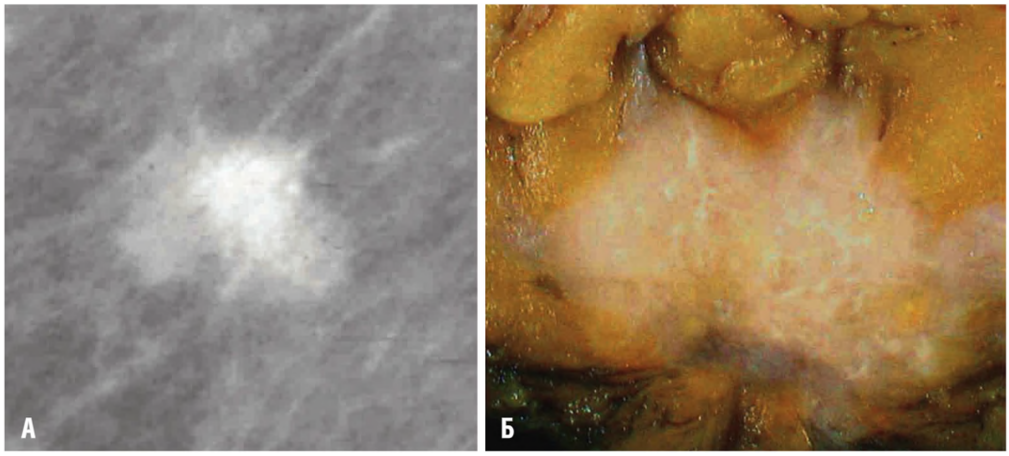


РИС. 23.21 Инвазивная карцинома. **(А)** Инвазивная карцинома с характерными неровными краями (рентгенограмма). **(Б)** При макроскопическом исследовании неравномерная плотная опухоль, содержащая ярко-белые участки эластической стромы, распространяется в окружающую жировую ткань [предоставлено Dr. Anna Laury, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — Б].

ТАБЛИЦА 23.3 Частота гистологических типов карциномы молочной железы

Злокачественная опухоль	Частота (%)
Карцинома *in situ*	**15–30***
Протоковая карцинома *in situ*	80
Дольковая карцинома *in situ*	20
Инвазивная карцинома	**70–85**
Протоковая карцинома	79
Дольковая карцинома	10
Тубулярная/криброзная карцинома	6
Муцинозная карцинома	2
Медуллярная карцинома	2
Папиллярная карцинома	1
Метапластическая карцинома	< 1

* Зависит от количества женщин, проходящих маммографический скрининг; варьирует от < 5% в популяции без скрининга до ≈ 50% в популяции со скрининговой программой. Представлены средние показатели.

[Dixon JM et al.: Long-term survivors after breast cancer. Br J Surg 72:445, 1985.]

диагноз «воспалительное заболевание молочной железы» приведет к поздней диагностике злокачественной опухоли. У многих пациенток на момент постановки диагноза уже есть метастазы либо они развиваются вскоре после диагностики. Прогноз в этой ситуации неблагоприятный [45].

Рак молочной железы редко манифестирует метастазами в лимфатических узлах или отдаленными метастазами. В большинстве случаев первичная злокачественная опухоль маленькая, окружена плотной тканью молочной железы. Количество первичных карцином, проявляющихся таким образом, сведено к минимуму благодаря таким методам визуализации, как маммография, УЗИ и МРТ.

Большинство распространенных гистологических типов карциномы молочной железы перечислены в табл. 23.3, специфические варианты важны из-за их клинических особенностей.

Инвазивная протоковая карцинома

Инвазивная протоковая карцинома (или *инвазивная карцинома неспецифического типа*) является наиболее распространенной опухолью (≈ 80%).

Морфология. При макроскопическом исследовании большинство опухолей плотные или твердые, с неровными краями (*см.* рис. 23.21Б). Разрезание или скобление опухоли обычно сопровождается характерным звуком, что объясняется мелкими, центрально расположенными фокусами или полосками ярко-белой эластической стромы и мелкими очагами некроза и кальцификатов. Реже карциномы имеют хорошо отграниченные края и мягкую консистенцию.

Морфологические проявления весьма разнообразны. Высокодифференцированные инвазивные протоковые карциномы представлены преимущественно тубулярным компонентом — клетками с мелким округлым ядром и редкими фигурами митоза (рис. 23.22А). Умеренно дифференцированные опухоли могут содержать тубулярные структуры и участки солидного строения, также присутствуют солидные кластеры или единичные инфильтрирующие опухолевые клетки. В этих опухолях более выражен ядерный плеоморфизм, присутствуют митозы (*см.* рис. 23.22Б). Низкодифференцированные опухоли нередко представлены гнездами или солидными тяжами, состоящими из клеток с ядрами разных размеров. Характерны высокая пролиферативная активность и очаги некроза (*см.* рис. 23.22В).

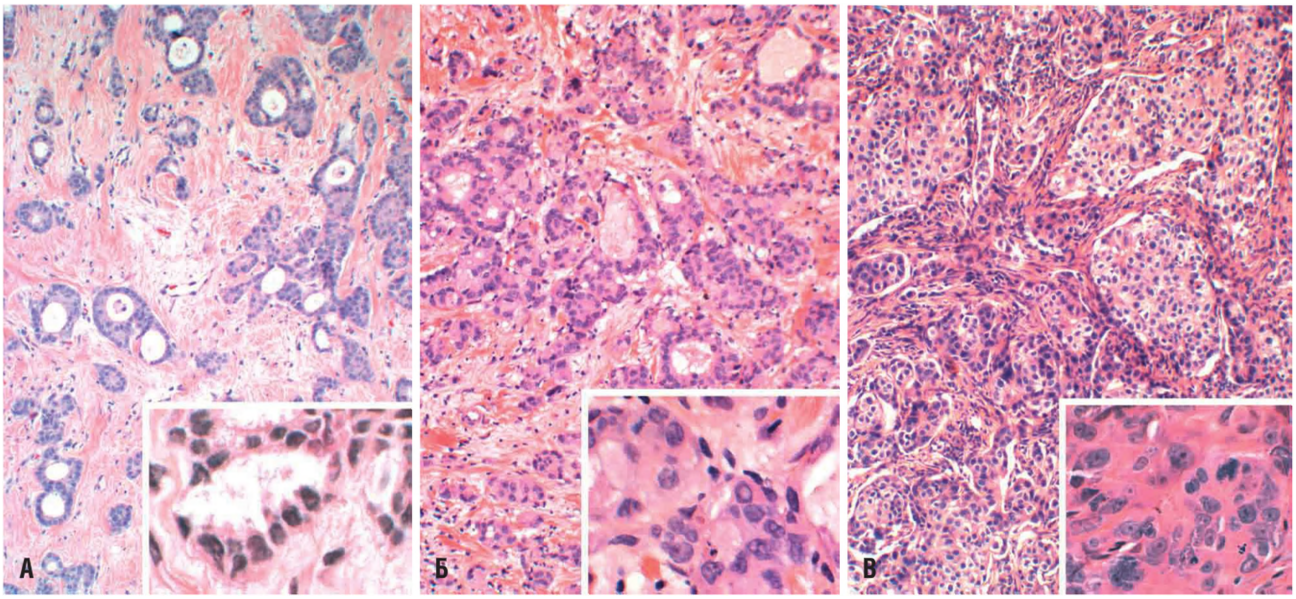


РИС. 23.22 **(А)** Высокодифференцированная инвазивная протоковая карцинома представлена клетками с мелким мономорфным ядром, формирующими протоки или криброзные структуры. **(Б)** В умеренно дифференцированной карциноме тубулярных структур меньше, больше солидных полей, ядерный плеоморфизм выше. **(В)** Низкодифференцированная инвазивная протоковая карцинома представлена тяжами, состоящими из плеоморфных клеток с множественными фигурами митоза и очагами центрального некроза.

Методы исследования ДНК, РНК и белков карциномы обеспечили основу для новой молекулярной классификации инвазивной протоковой карциномы молочной железы (рис. 23.23). Генетический профиль, который определяют по относительному количеству мРНК для каждого гена, имеет 5 основных категорий экспрессии генов в соответствующих группах инвазивной протоковой карциномы: люминальный тип A, люминальный тип B, нормальный тип, базальноподобный тип, HER2-позитивный тип [46]. Эти молекуляр-

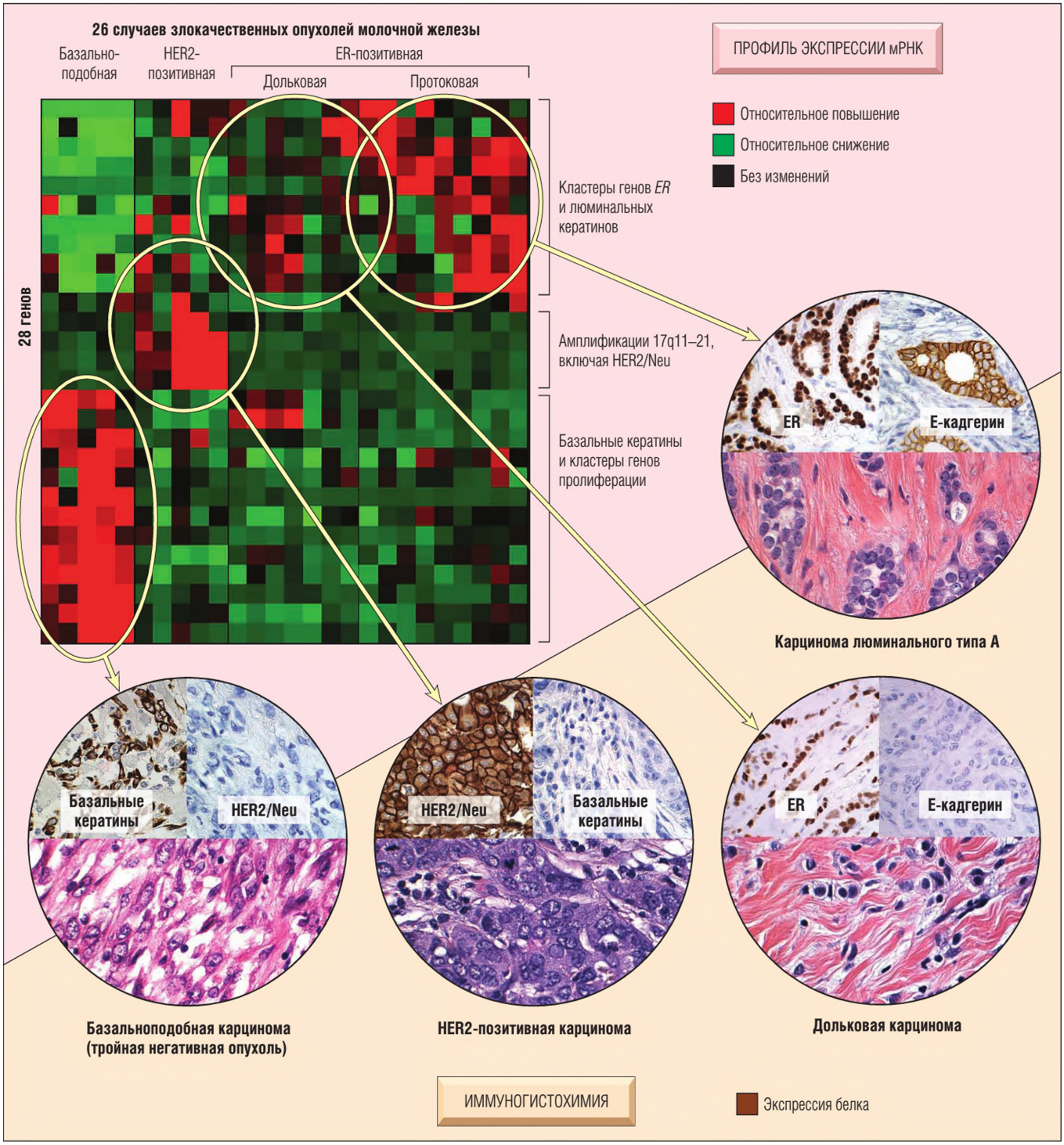


РИС. 23.23 Генетический профиль экспрессии генов при инвазивной протоковой карциноме молочной железы. Повреждения ДНК, состояние матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и экспрессия белка позволяют определить тип карциномы молочной железы, ранее установленной при микроскопическом исследовании (например, дольковая карцинома), и выделить новые типы (люминальный тип A, HER2-позитивный тип и базальноподобный тип). ER — рецептор эстрогена [Dr. Andrea Richardson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, as modified from Signoretti S et al.: Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit skp2 in human breast cancer. J Clin Invest 110:633, 2002].

ные классы коррелируют с прогнозом и ответом на терапию, поэтому имеют важное клиническое значение.

Люминальный тип А (40–55%). Это самая большая группа, в которую входят ER-позитивные и HER2-негативные опухоли. Профиль экспрессии генов характеризуется преобладанием десятков генов, контролируемых ER (*см.* рис. 23.23). ER-позитивные карциномы также характеризуются повышенной транскрипцией генов, нормальных для люминальных клеток. Большинство опухолей высокодифференцированные или умеренно дифференцированные, чаще наблюдаются в постменопаузе. Опухоли этой группы обычно растут медленно и хорошо реагируют на гормональное лечение. С другой стороны, только небольшое количество этих опухолей реагирует на стандартную химиотерапию. Разработаны системы для определения этого и других молекулярных классов опухолей [47]. Кроме того, проводят клинические исследования по поиску вариантов или комбинаций химиотерапевтических препаратов, эффективных при ER-позитивных карциномах.

Люминальный тип В (15–20%). Эти опухоли также ER-позитивные, но обычно менее дифференцированны, имеют бóльшую пролиферативную активность и часто HER2-позитивны. Иногда опухоли этой группы являются *тройными позитивными*. Они составляют большую группу ER-позитивных опухолей с большой вероятностью развития метастазов в лимфатических узлах и хорошей реакцией на химиотерапию.

Нормальный тип (6–10%). Эти опухоли обычно ER-позитивные и HER2-негативные и имеют сходный с нормальной тканью молочной железы генотип.

Базальноподобный тип (13–25%). Эти опухоли выявляются по отсутствию экспрессии ER, PR, HER2/Neu, типичных маркеров миоэпителиальных клеток (например, базальных кератинов, P-кадгерина, p63, ламинина), клеток-предшественников или плюрипотентных стволовых клеток (например, цитокератина 5 и 6) (*см.* рис. 23.23). Эта группа выделяется генетическим профилем. Базальноподобные карциномы — ER-негативные, PR-негативные и HER2-негативные опухоли (*тройных негативных опухолей*) [48, 49]. В эту группу входят медуллярная карцинома, метапластическая карцинома (например, веретеноклеточная карцинома или матрикспродуцирующая карцинома) и карциномы с центральным фиброзом.

Базальноподобные карциномы представляют особенный интерес из-за их генетических и эпидемиологических характеристик. Многие карциномы, развивающиеся у женщин с мутацией *BRCA1*, относятся к этому типу. Также отмечено повышение частоты этих опухолей в определенных этнических группах и у молодых женщин.

Эти злокачественные опухоли обычно низкодифференцированные, обладают высокой пролиферативной активностью, ассоциируются с агрессивным течением, частым метастазированием во внутренние органы и головной мозг и неблагоприятным прогнозом. Однако в ≈ 15–20% наблюдений достигается полный морфологический регресс опухоли после химиотерапии, т.е. лечение этих опухолей возможно.

HER2-позитивный тип (7–12%). К этой группе относятся ER-негативные опухоли с гиперэкспрессией HER2/Neu. В > 90% HER2-позитивных опухолей гиперэкспрессия обусловлена амплификацией сегмента ДНК на хромосоме 17q21, который содержит ген *HER2/Neu* и сопутствующие гены. Этот ампликон является доминирующим в генетическом профиле этой группы опухолей (*см.* рис. 23.23). Методы исследования статуса HER2/Neu, которые включают подсчет копий гена методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, определение мРНК с помощью генетического анализа, определение белка при иммуногистохимическом исследовании, позволяют выявить гиперэкспрессию белка в большинстве опухолей. В редких наблюдениях гиперэкспрессия HER2/Neu вызвана механизмами, отличными от амплификации [50]. HER2-позитивные опухоли обычно низкодифференцированные, имеют высокую пролиферативную активность и ассоциируются с высокой частотой метастазов в головной мозг.

Трастузумаб (Герцептин) — гуманизированные моноклональные антитела к HER2/Neu. При лечении карцином с гиперэкспрессией HER2/Neu комбинация трастузумаба и химиотерапии очень эффективна. Трастузумаб — первый из генетически таргентных препаратов для солидных опухолей. Результаты применения препарата вызвали большой ажиотаж среди ученых и врачей, занимающихся лечением онкологических больных. К сожалению, трастузумаб не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому данный препарат бесполезно использовать для лечения метастазов в головном мозге. Новые препараты, например двойной ингибитор тирозинкиназы лапатиниб, который воздействует на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и HER2/Neu, позволят преодолеть это ограничение [51]. На чувствительность опухоли к этим препаратам могут влиять амплификации других генов того же сегмента ДНК.

Инвазивная дольковая карцинома

Инвазивная дольковая карцинома обычно проявляется пальпируемым образованием или тенью с неровными краями на маммограмме. В 25% наблюдений опухоль диффузно инфильтрирует окружающие ткани, что сопровождается минимальной десмоплазией. Такие опухоли сложно выявить при пальпации, а на маммограмме изменения незначительны. Из-за такого типа инвазии выявить метастазы сложно.

Инвазивная дольковая карцинома часто бывает двухсторонней. Многие исследования свидетельствуют, что при выявлении дольковой карциномы предпочтительно хирургическое вмешательство на контралатеральной железе, однако фактическая доля женщин, у которых рак развивается в контралатеральной железе, составляет лишь 5–10%. Эти показатели схожи с таковыми для инвазивной протоковой карциномы.

Морфология. Важнейшим гистологическим признаком является наличие инфильтрирующих опухолевых клеток, часто расположенных одиночно или небольшими кластерами либо тяжами (*см.* рис. 23.23). Тубулы не формируются. Цитологические признаки аналогичны таковым при атипической дольковой гиперплазии и

LCIS. Перстневидные клетки, содержащие в цитоплазме капли муцина, встречаются часто. Десмоплазия может быть минимальной или отсутствовать.

Для градации инвазивной дольковой карциномы используют те же критерии, что и для других вариантов карциномы [52]. Высокодифференцированные и умеренно дифференцированные инвазивные дольковые карциномы обычно диплоидные, ER-позитивные и ассоциируются с LCIS. Гиперэкспрессия HER2/Neu наблюдается редко. Опухоли имеют генотип, схожий с карциномой люминального типа А (*см.* рис. 23.23) [53]. Низкодифференцированные дольковые карциномы, напротив, в основном анеуплоидные, нередко утрачивают гормональные рецепторы и могут экспрессировать HER2/Neu. При одинаковых стадии и степени дифференцировки прогноз для инвазивной дольковой карциномы такой же, как и для инвазивной протоковой карциномы.

Инвазивные дольковые карциномы имеют особенности метастазирования. Метастазы часто локализуются в брюшной полости и забрюшинно, а также в мягкой мозговой оболочке (*канцероматозный лептоменингит*), ЖКТ, яичнике и матке [53]. Иногда метастазы инвазивной дольковой карциномы ошибочно принимают за перстневидно-клеточную карциному ЖКТ. Морфологическое сходство этих опухолей неслучайно, оно отражает молекулярную общность этиологии. Инвазивная дольковая карцинома молочной железы и перстневидно-клеточный рак ЖКТ характеризуются утратой экспрессии Е-кадгерина (молекулы клеточной адгезии, выступающей в роли супрессора опухолей). Инвазивная дольковая карцинома характеризуется биаллельной утратой экспрессии гена *CDH1*, кодирующего Е-кадгерин, обусловленной сочетанием делеций, мутаций и метилирования промотора.

Утрату Е-кадгерина выявляют также при атипической дольковой гиперплазии и LCIS, что доказывает последовательность событий. Пациенты с гетерозиготными зародышевыми мутациями *CDH1* находятся в группе риска по развитию инвазивной дольковой карциномы (женщины) и перстневидно-клеточной карциномы ЖКТ (мужчины и женщины), что подчеркивает тесную молекулярную связь между этими видами опухолей и значение утраты Е-кадгерина для патогенеза [54, 55].

Особые гистологические варианты

Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома — наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин после 60 лет и проявляется в виде хорошо отграниченной опухоли. Клинически и рентгенографически опухоль может симулировать доброкачественное поражение или иметь выраженный рост.

Морфология. Медуллярная карцинома отличается низкой десмоплазией и хуже выявляется при пальпации, чем типичная карцинома молочной железы. Опухоль мягкая, мясистая, с четкой границей. Гистологически медуллярная карцинома характеризуется: (1) солидными, синцитиоподобными тяжами, состоящими из крупных клеток с везикулярными, плеоморфными ядрами и выраженными ядрышками (> 75% массы опухоли представлено этими клетками); (2) множественными фигурами митоза; (3) выраженным или умеренным лимфоплазмоцитарным инфильтратом вокруг и внутри опухоли; (4) четкими (не инфильтративными) краями (рис. 23.24В). Все медуллярные карциномы являются низкодифференцированными. Структуры, характерные для DCIS, представлены минимально или отсутствуют.

Медуллярная карцинома имеет немного лучший прогноз, чем инвазивная протоковая карцинома, несмотря на наличие практически всегда высокой атипии ядер, анеуплоидии, высокой пролиферативной активности, а также отсутствие гормональных рецепторов. Гиперэкспрессия HER2/Neu нехарактерна. Метастазы в лимфоузлах встречаются редко, иногда поражаются несколько узлов. Синцитиальный рост и четкие границы опухоли могут быть следствием гиперэкспрессии Е-кадгерина, что обеспечивает низкий метастатический потенциал опухоли [53].

Медуллярная карцинома имеет базальноподобный иммунофенотип [56]. Среди опухолей, развивающихся у носителей гена *BRCA1*, в 13% случаев наблюдается медуллярная карцинома и до 60% опухолей имеют некоторые характеристики медуллярной карциномы. Несмотря на то что большинство медуллярных карцином не ассоциируются с зародышевой мутацией *BRCA1*, гиперметилирование промотора *BRCA1* выявляют в 67% медуллярных карцином, что позволяет предположить связь этой опухоли с экспрессией гена.

Муцинозная карцинома

Муцинозная (коллоидная) карцинома наблюдается у пожилых пациенток (средний возраст — 71 год) и характеризуется медленным ростом в течение нескольких лет.

Морфология. Бледно-серо-голубая опухоль мягкая, эластичная, имеет консистенцию желатина. Границы опухоли бугристые или четкие. Опухолевые клетки формируют небольшие кластеры в «озерах» муцина (*см.* рис. 23.24Г).

Муцинозные карциномы обычно диплоидные, высокодифференцированные или умеренно дифференцированные, ER-позитивные. Метастазы в лимфатические узлы нехарактерны. Общий прогноз лучше, чем у инвазивных протоковых карцином.

Тубулярная карцинома

Тубулярную карциному обычно выявляют у женщин после 40 лет. На маммограмме опухоль выглядит как неравномерное уплотнение. Тубулярная карцинома — редкая опухоль, однако составляет 10% всех опухолей размером < 1 см. Крайне редко опухоль бывает мультифокальной и двухсторонней.

Морфология. Опухоль представляет собой исключительно хорошо дифференцированные тубулы (рис. 23.25). Иногда тубулярную карциному ошибочно принимают за доброкачественное склерозирующее поражение. Однако миоэпителиальные клетки отсутствуют, опухолевые клетки непосредственно контактируют со

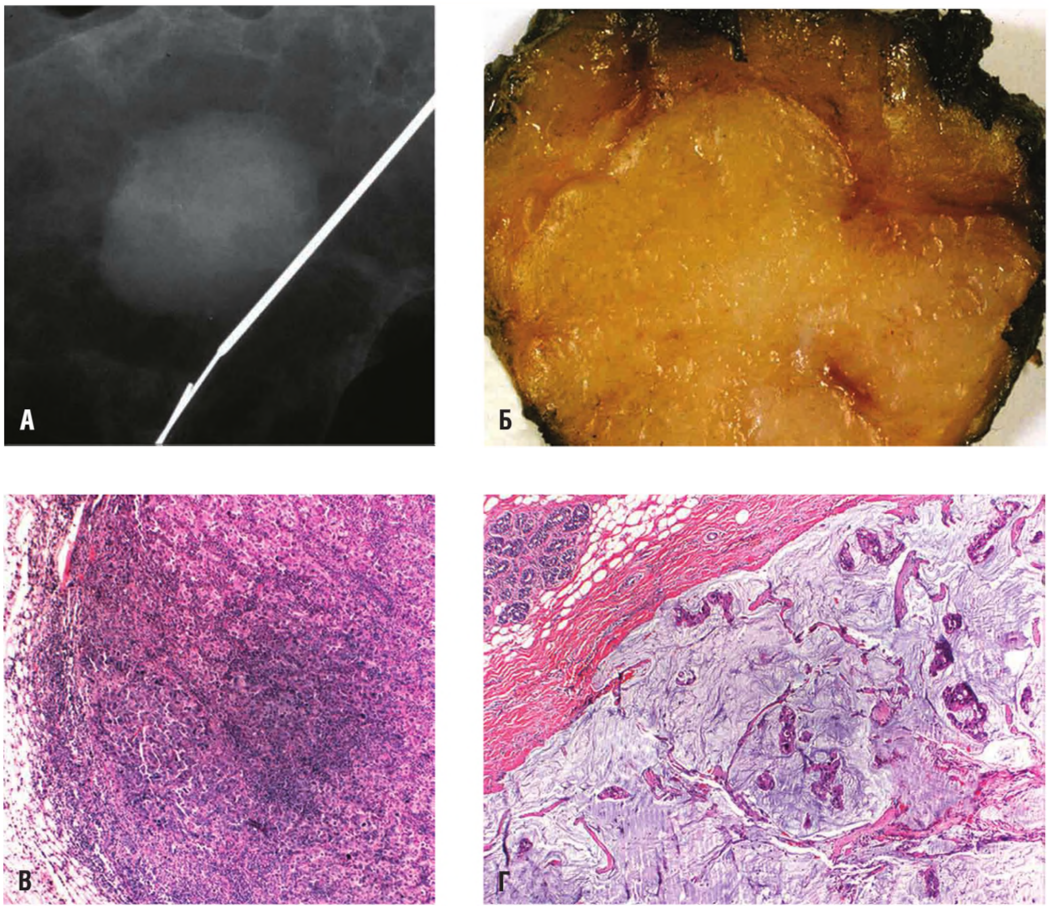


РИС. 23.24 **(А)** На рентгенограмме выявляется опухоль с четкими границами. Большинство подобных поражений доброкачественные, карциномы составляют ≈ 6%. **(Б)** Макроскопически карцинома имеет четкую границу и мясистый вид. **(В)** Медуллярная карцинома. Обратите внимание на четкие края опухоли, тяжи, состоящие из плеоморфных опухолевых клеток, и выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию. **(Г)** Муцинозная карцинома. Злокачественные клетки расположены в «озерах» межклеточной слизи. Опухоль имеет четкие границы и мягкую консистенцию.

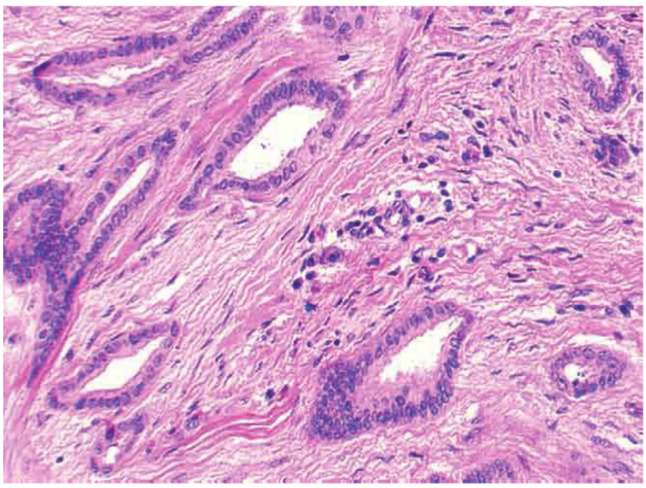


РИС. 23.25 Тубулярная карцинома представляет собой хорошо дифференцированные угловатые тубулы, выстланные одним слоем клеток с мелкими мономорфными ядрами.

стромой. Иногда присутствуют участки криброзного строения. Характерна очаговая апокринизация эпителия, в протоках могут присутствовать кальцификаты. Тубулярные карциномы ассоциируются с атипической дольковой гиперплазией, DCIS и LCIS [8].

Более 95% всех тубулярных карцином являются диплоидными, ER-позитивными и HER2-негативными. Все тубулярные карциномы высокодифференцированные. Метастазы в аксилярные лимфатические узлы наблюдаются в < 10% случаев при наличии множественных очагов инвазии. Важно выделять этот тип злокачественной опухоли в связи с его благоприятным прогнозом.

Инвазивная папиллярная карцинома

Инвазивная папиллярная карцинома и инвазивная микропапиллярная карцинома — редкие варианты (1%). Папиллярное или микропапиллярное строение более характерно для опухолей, которые развились из DCIS. Инвазивные папиллярные карциномы обычно ER-позитивные и имеют благоприятный прогноз. Инвазивная микропапиллярная карцинома, напротив, чаще бывает ER-негативной и HER2-позитивной. Метастазы в лимфатических узлах в этом случае наблюдаются часто, а прогноз заболевания неблагоприятный.

Метапластическая карцинома

Термин «метапластическая карцинома» объединяет такие редкие варианты рака молочной железы (< 1%), как *матрикспродуцирующая карцинома, плоскокле-*

точная карцинома, карцинома с выраженным веретеноклеточным компонентом. Все они являются ER-негативными, PR-негативными и HER2-негативными опухолями, т.е. тройными негативными, часто экспрессируют миоэпителиальные белки и, вероятно, относятся к базальноподобным карциномам. Метастазы в лимфатических узлах наблюдаются нечасто, однако прогноз заболевания неблагоприятный.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Исход рака молочной железы для женщин очень вариабелен. Многие женщины имеют нормальную продолжительность жизни, в то время как у других 5-летняя выживаемость составляет лишь 10%. Исключая женщин с отдаленными метастазами (< 10%) и с воспалительной карциномой молочной железы (< 5%) (у них прогноз всегда неблагоприятный), прогноз определяют по результатам патологоанатомического исследования первичной опухоли и подмышечных лимфатических узлов. Прогностические факторы важны при консультировании пациентки о возможном исходе заболевания, выборе тактики лечения и для клинических исследований.

Основные прогностические факторы

Основные прогностические факторы, которые являются наиболее сильными предикторами летального исхода, собраны в системе American Joint Committee on Cancer (AJCC) (табл. 23.4) [57].

1. **Карцинома *in situ* и инвазивная карцинома.** По определению карцинома *in situ* ограничена протоковой системой и не метастазирует. Напротив, не менее 50% инвазивных карцином имеют локальные или отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. Летальность от рака молочной железы, ассоциированного с DCIS, обусловлена сопутствующим инвазивным компонентом или участками инвазии, не выявленными при диагностике. Подавляющее большинство женщин с адекватным лечением DCIS излечиваются.
2. **Отдаленные метастазы.** При наличии отдаленных метастазов излечение маловероятно, однако можно достичь стойкой ремиссии с помощью паллиативной терапии, особенно у женщин с гормоночувствительными опухолями. Как отмечалось ранее, тип опухоли влияет на время появления метастазов и их локализацию [58, 59].
3. **Метастазы в лимфатических узлах.** При отсутствии отдаленных метастазов важнейшим прогностическим фактором становится их наличие или отсутствие в подмышечных лимфатических узлах. Клиническая оценка статуса лимфоузлов ненадежна из-за возможного ложноположительного (например, пальпируемые реактивно-измененные узлы) или ложноотрицательного результата (например, лимфатические узлы с мелкими депозитами опухоли). Для более точной оценки необходима биопсия. 10-летняя выживаемость при отсутствии поражения лимфоузлов близка к 70–80%, при поражении 1–3 лимфоузлов этот показатель снижается до 35–40% и до 10–15%, если поражены > 10 лимфоузлов. В большинстве случаев лимфатические сосуды молочных желез дренируются через 1 или 2 *сторожевых лимфатических узла*, которые можно выявить с помощью радиоактивной метки или красителя. Если при биопсии сторожевых лимфатических узлов метастазов не выявлено, вероятность поражения отдаленных лимфоузлов крайне мала и пациентке можно не проводить травмирующую подмышечную лимфаденэктомию. Во многих центрах

ТАБЛИЦА 23.4 Стадирование рака молочной железы по AJCC* и 5-летняя выживаемость

Стадия	T (первичная опухоль)	N (лимфатические узлы)	M (отдаленные метастазы)	5-летняя выживаемость (%)
0	DCIS или LCIS	Нет метастазов	Нет	92
I	Инвазивная карцинома ≤ 2 см	Нет метастазов	Нет	87
II	Инвазивная карцинома > 2 см Инвазивная карцинома < 5 см	Нет метастазов 1–3	Нет Нет	75
III	Инвазивная карцинома ≥ 5 см Инвазивная карцинома любого размера Инвазивная карцинома с вовлечением кожи либо грудной стенки, или воспалительная карцинома	1–3 ≥ 4 Независимо от количества	Нет Нет Нет	46
IV	Инвазивная карцинома любого размера	Независимо от количества	Есть	13

* На основании характеристик первичной опухоли и аксилярных лимфатических узлов. Для редких случаев поражения внутригрудных или надключичных лимфатических узлов разработаны дополнительные критерии [57].

AJCC — American Joint Committee on Cancer; DCIS — протоковая карцинома *in situ*; LCIS — дольковая карцинома *in situ*.

исследование сторожевых лимфоузлов — часть оценки статуса лимфатических узлов. При некоторых опухолях медиальной части молочной железы сторожевым является внутригрудной лимфатический узел. Биопсию этого узла, как правило, не проводят из-за осложнений, связанных с процедурой. *Макрометастазы* (> 0,2 см в диаметре) — важный прогностический фактор. Благодаря использованию более чувствительных методов диагностики, в т.ч. серийных срезов лимфатических узлов, иммуногистохимической реакции на кератины и выявления опухолевой мРНК с помощью полимеразной цепной реакции с возможностью детекции продукта в режиме реального времени, количество женщин с *микрометастазами* (от 0,2 см и менее) возросло. Клиническая значимость микрометастазов не ясна. У ≈ 10–20% пациенток без метастазов в лимфатических узлах наблюдается рецидив в других органах, такое же количество умирает от рака молочной железы. У этих пациенток метастазирование может происходить через внутригрудные лимфатические узлы или гематогенным путем.

4. **Размер опухоли.** Размер инвазивной карциномы — один из наиболее важных прогностических факторов. Риск метастазирования в подмышечные лимфоузлы возрастает с увеличением размера первичной опухоли. Размер опухоли и риск ее метастазирования являются независимыми прогностическими факторами. 10-летняя выживаемость женщин с карциномой размером < 1 см и без поражения лимфатических узлов составляет > 90%, при опухоли > 2 см этот показатель снижается до 77%. К сожалению, самостоятельная пальпация молочной железы не снижает летальность [60]. Вероятно, когда опухоль определяется пальпаторно (обычно при размере 2–3 см), метастазирование уже произошло. Опухоли, выявленные при маммографии, меньше по размеру, и вероятность их метастазирования ниже.
5. **Местно распространенное заболевание.** Карциномы, врастающие в кожу или скелетную мышцу, обычно имеют большой размер и могут вызвать сложности при хирургическом удалении. С повышением осведомленности о раке молочной железы такие случаи, к счастью, встречаются все реже.
6. **Воспалительная карцинома.** Рак молочной железы, проявляющийся отеком и утолщением кожи из-за вовлечения лимфатических сосудов дермы, имеет неблагоприятный прогноз: 3-летняя выживаемость составляет 3–10%. Частота воспалительной карциномы — < 3%, однако у лиц с темным цветом кожи и молодых пациенток частота выше [61].

Малые прогностические факторы

Кроме 6 признаков, входящих в систему AJCC, существуют и другие предикторы исхода:

- *гистологический подтип.* 30-летняя выживаемость женщин со специфическим типом карциномы молочной железы (тубулярной, муцинозной, медуллярной, дольковой и папиллярной) составляет > 60%, а женщин с инвазивной протоковой карциномой — < 20%. За исключением медуллярной карциномы, большинство опухолей являются высокодифференцированными или умеренно дифференцированными, ER-позитивными и HER2-негативными. Опухоли специфического типа, не обладающие этими характеристиками, имеют менее благоприятный прогноз;
- *степень злокачественности.* Для определения степени дифференцировки чаще всего используют Ноттингемскую шкалу (Nottingham Histologic Score или Scarff–Bloom–Richardson), учитывающую ядерный грейд (G), формирование тубулярных структур и уровень митотической активности. На основании этих признаков выделяют три группы, хорошо коррелирующие с выживаемостью [52]. Выживаемость пациенток с высокодифференцированными карциномами (G1, ≈ 20% всех опухолей) снижается до 70% в течение 24 лет. При низкодифференцированных карциномах (G3, ≈ 46% всех опухолей), напротив, наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано в первые 10 лет, а 45% пациенток имеют долгосрочную выживаемость. У пациенток с умеренно дифференцированными карциномами (G2, ≈ 35% всех опухолей) в раннем периоде выживаемость выше, однако отдаленные результаты ненамного лучше, чем при карциномах G3;
- *рецепторы эстрогена и прогестерона.* Для выявления гормональных рецепторов используют иммуногистохимическое исследование. Результат коррелирует с прогнозом и является предиктором эффективности гормональной терапии (*см.* рис. 23.23). При ER-позитивной и PR-позитивной карциноме эффективность гормональной терапии составляет 80%, но при экспрессии только ER или только PR эффективность лечения снижается до ≈ 40%. На ER-позитивные опухоли реже удается воздействовать с помощью химиотерапии. Эффективность гормональной терапии опухолей, не экспрессирующих ER или PR, составляет < 10%, но вероятность ответа организма больного на химиотерапию значительно выше;
- *HER2/Neu.* Гиперэкспрессия HER2/Neu ассоциируется с худшей выживаемостью, но является важнейшим предиктором ответа на таргетную терапию (например, трастузумабом или лапатинибом). Для выявления амплификации гена *HER2/Neu* или гиперэкспрессии этого белка используют несколько методов (*см.* рис. 23.23);
- *лимфоваскулярная инвазия.* В 50% инвазивных карцином выявляют опухолевые клетки в лимфатических пространствах (мелких сосудах и капиллярах), что коррелирует с метастазами в лимфатических узлах. Лимфоваскулярная инвазия — неблагоприятный прогностический фактор

при оценке общей выживаемости женщин без метастазов в лимфатических узлах. Как уже было отмечено, выраженное поражение лимфоваскулярных пространств опухолевыми клетками (воспалительная карцинома) свидетельствует об очень неблагоприятном прогнозе;

- *пролиферативная активность*. Пролиферативную активность можно измерить, подсчитав количество митозов (например, при определении степени дифференцировки), иммуногистохимически выявив белки, продуцируемые во время клеточного цикла (например, циклины, Ki-67), определив S-фазу с помощью проточной цитометрии или выявив тимидин с помощью радиоактивной метки. Опухоли с высокой пролиферативной активностью имеют худший прогноз, но могут лучше отвечать на химиотерапию;
- *состояние ДНК*. Количество ДНК в опухолевых клетках можно измерить с помощью проточной цитометрии или анализа срезов ткани. Опухоли с индексом ДНК, равным 1, имеют то же количество ДНК, как и нормальные диплоидные клетки, однако могут содержать выраженные изменения хромосом. Анеуплоидные опухоли характеризуются несколько худшим прогнозом;
- *ответ на неоадъювантную терапию*. В большинстве случаев выполняют хирургическое вмешательство с последующим системным лечением (адъювантной терапией). Неоадъювантная терапия — альтернативный вариант, когда пациентки получают лечение до операции. Такой подход не улучшает выживаемость, но реакция злокачественной опухоли на лечение является важным прогностическим фактором. Для контроля изменений во время лечения используют клинические и рентгенологические методы, однако часто объем остаточной опухоли недооценивают или переоценивают. Опухоли, хорошо реагирующие на терапию, обычно низкодифференцированные, ER-негативные и содержат очаги некроза. У пациенток, у которых удалось достичь полного морфологического регресса опухоли (т.е. отсутствует остаточная опухоль в молочной железе и лимфатических узлах) отдаленная выживаемость составляет более 95%, если сравнивать с низкодифференцированными опухолями в целом [62]. Патоморфологический регресс можно использовать в клинических исследованиях в качестве конечной точки (что может способствовать получению полезной информации при меньшем количестве больных и за меньший период времени) и в молекулярных исследованиях чувствительности или резистентности опухоли к лечению;
- *профиль экспрессии генов*. Определение экспрессируемых генов используют для прогнозирования общей выживаемости и интервала без рецидива. Определение профиля экспрессии генов позволяет выявить пациенток, у которых эффективность определенного варианта химиотерапии будет наибольшей. Методы исследований замороженных тканей сложно воспроизводимы в клинической практике, но начинают применять альтернативные подходы, использующие парафиновые блоки [47].

Хотя иммунофенотип содержит большой объем информации, он плохо коррелирует с размером злокачественной опухоли или статусом лимфатических узлов — двумя важнейшими прогностическими факторами [63].

Местный и регионарный контроль патологического процесса основан на хирургическом методе (мастэктомии или органосохраняющих операциях), в то время как системный контроль заболевания — на гормональной терапии и/или химиотерапии. Для определения прогноза удаляют подмышечные лимфатические узлы или сторожевой лимфатический узел, однако сами по себе метастазы в подмышечных лимфатических узлах можно лечить исключительно лучевым методом. Новые методы терапии включают ингибиторы мембранных факторов роста (например, HER2/Neu), стромальных протеаз и ангиогенеза.

Методы лечения основаны на модели распространения рака молочной железы, которая менялась вместе с изменениями наших представлений о биологии заболевания. Раньше считали, что рак молочной железы распространяется непосредственно из железы в лимфатические узлы (*первая модель*), поэтому его можно вылечить блоковой резекцией. Однако выполнение радикальной резекции (мастэктомии с резекцией пекторальной мышцы, внутригрудных узлов и надключичных лимфатических узлов) не снизило смертность. Исследования показали, что органосохраняющие операции и облучение по эффективности идентичны радикальной мастэктомии, поскольку на момент диагностики все опухоли уже имеют отдаленные метастазы (*вторая модель*). Таким образом, применение методов местного или системного лечения не влияет на выживаемость. В нынешнюю эпоху ранней диагностики злокачественной опухоли с помощью маммографии формируется *третья модель*, которая совмещает первые две и считается более подходящей для разработки лечения [64].

Стромальные опухоли

Развитие разных стромальных опухолей обусловливают два варианта стромы молочной железы — междольковая и внутридольковая. Специфичные для молочной железы *фиброаденома* и *листовидная опухоль* развиваются из внутридольковой стромы. Эта строма может вырабатывать факторы роста эпителиальных клеток, что приводит к пролиферации неопухолевого эпителиального компонента. Междольковая строма является источником опухолей соединительной ткани, характерных для других локализаций (например, *липомы* и *ангиосаркомы*), а также опухолей, развивающихся преимущественно в молочной железе (например, *псевдоангиоматозной стромальной гиперплазии*, *миофибробластоматоза* и *фиброзных опухолей*).

ОПУХОЛИ ВНУТРИДОЛЬКОВОЙ СТРОМЫ

Фиброаденома

Это самая распространенная доброкачественная опухоль внутридольковой стромы молочной железы. Наблюдается чаще всего у женщин в возрасте 20–30 лет. Фиброаденома часто множественная и двухсторонняя. У молодых женщин заболевание обычно проявляется пальпируемым образованием, у женщин старшего возраста — тенью или микрокальцификатами на маммограмме (рис. 23.26А).

Эпителий фиброаденомы является гормонозависимым и увеличивается в размере при лактационных изменениях, что может осложниться некрозом тканей и воспалением, имитируя карциному. Строма после менопаузы часто плотная, гиалинизированная и может кальцифицироваться. Крупные дольчатые кальцификаты (похожие на попкорн) имеют характерные маммографические признаки, однако при выявлении мелких кальцификатов может понадобиться биопсия для исключения карциномы.

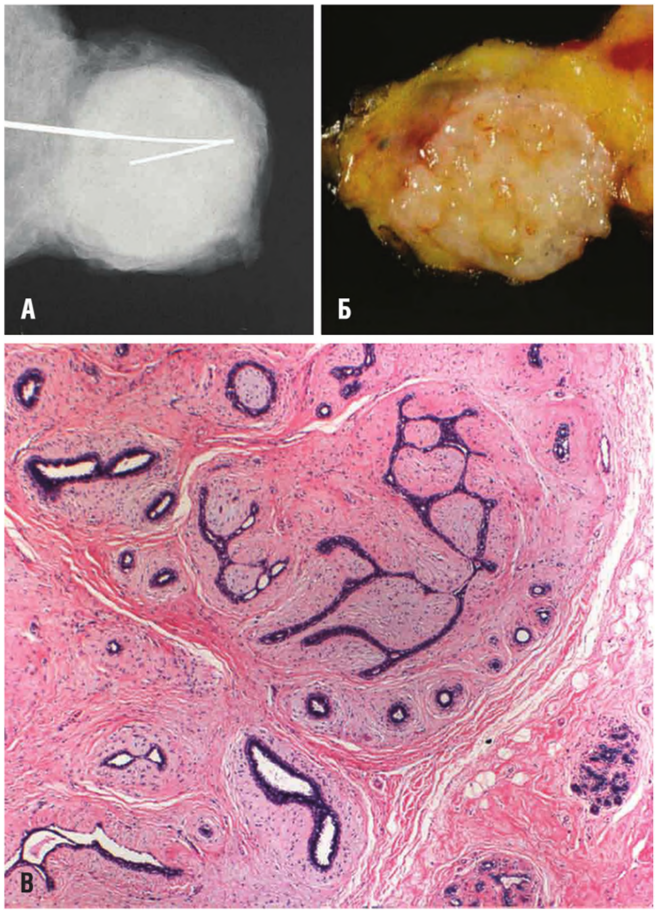


РИС. 23.26 Фиброаденома. **(А)** На рентгенограмме выявляется характерный, хорошо отграниченный узел. **(Б)** Узел плотный, белого цвета, хорошо отграничен от окружающей жировой ткани. Отсутствие жировой ткани обусловливает рентген-позитивность этого образования. **(В)** Пролиферация внутридольковой стромы приводит к сдавлению эпителия. Граница с окружающими тканями четкая.

Морфология. Фиброаденомы имеют вид серо-белых сферических узлов, обычно хорошо подвижных и с четкими краями. Размер фиброаденом варьирует от небольших (≈ 1 см) до крупных опухолей, которые могут занимать бóльшую часть железы. Опухоль хорошо отграничена от окружающих тканей, эластична, выступает над поверхностью окружающих тканей и часто содержит щелевидные пространства (*см.* рис. 23.26Б).

Нежная клеточная, часто миксоидная строма напоминает нормальную внутридольковую строму. Эпителий может быть окружен стромой и сдавлен ею (*см.* рис. 23.26В). У пожилых женщин строма обычно плотная, гиалинизированная, а эпителий атрофичный.

Некоторые фиброаденомы являются поликлональной гиперплазией стромы в ответ на разные стимулы. Например, фиброаденомы развиваются у > 50% женщин, получающих циклоспорин А после трансплантации почек. В этом случае опухоли обычно множественные и двухсторонние. После отмены циклоспорина А возможна регрессия образования. Другие фиброаденомы ассоциируются с клональными цитологическими аберрациями, вовлекающими стромальные компоненты. Последовательность цитогенетических изменений не установлена.

Фиброаденомы сначала относили к группе пролиферативных заболеваний молочной железы без атипии с умеренно повышенным риском рака. Однако в одном исследовании фиброаденомы размером > 0,3 см в диаметре, ассоциированные со склерозирующим аденозом, эпителиальными кальцификатами и апокриновыми папилломатозными изменениями (*комплексная фиброаденома*), обусловили высокий риск развития рака (*см.* табл. 23.1) [65].

Листовидная опухоль

Листовидные (или *филлоидные*, от греч. phyllodes — листовидный) опухоли внутридольковой стромы доброкачественные и наблюдаются в любом возрасте, но в основном в 50–60 лет (на 10–20 лет позже, чем пик заболеваемости фиброаденомой) [66]. Большинство опухолей выявляют при пальпации, некоторые — при маммографии. Для описания этих опухолей иногда используют термин «филлоидная цистосаркома». Однако термин «листовидная опухоль» предпочтительнее, т.к. большинство опухолей не имеют кистозного строения, а течение относительно благоприятное.

Морфология. Размер опухоли варьирует от небольшой (несколько сантиметров) до крупной, поражающей почти всю молочную железу. Крупные опухоли часто имеют листовидную структуру, что обусловлено наличием пролиферирующей стромы, прикрытой эпителием (рис. 23.27). При наличии кист выпячивания стромы вдаются в их просвет. Такой вариант роста иногда наблюдается в фиброаденомах и сам по себе не является признаком злокачественности. Листовидные опухоли отличаются от большинства фиброаденом клеточностью, митотической активностью, ядерным плеоморфизмом, выраженным стромальным компонентом и инфильтративными краями.

Высокодифференцированные листовидные опухоли похожи на фиброаденомы, но имеют бóльшую клеточность и большее количество митозов. Иногда низко-

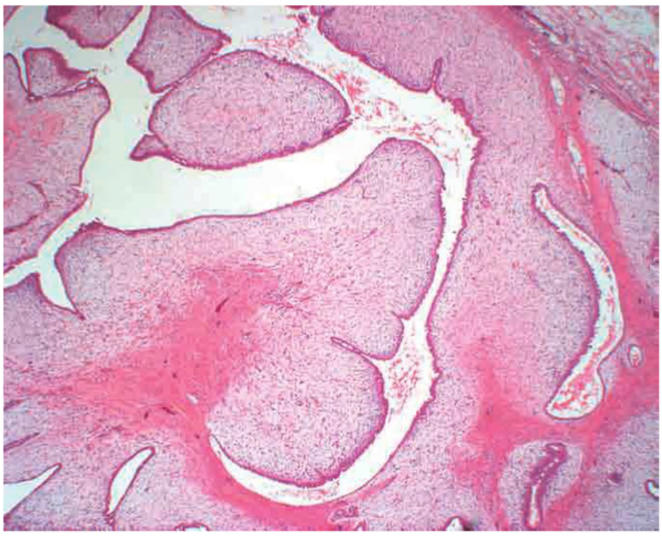


РИС. 23.27 Листовидная опухоль. По сравнению с фиброаденомой строма более клеточная. Выявляются клеточная атипия и стромальный рост, что обусловливает типичное листовидное строение.

дифференцированные листовидные опухоли сложно отличить от сарком мягких тканей, поскольку листовидная опухоль может содержать очаги мезенхимальной дифференцировки (например, рабдомиосаркомы или липосаркомы). Частота хромосомных нарушений увеличивается со снижением степени дифференцировки. В большинстве низкодифференцированных листовидных опухолей выявляют амплификации гена *EGFR* [67]. Рецидивирующие листовидные опухоли обычно менее дифференцированы, чем первичные поражения.

Для предотвращения местных рецидивов необходимо листовидные опухоли широко иссекать или выполнять мастэктомию. Удаление подмышечных лимфатических узлов не показано, т.к. частота лимфогенного распространения крайне мала. Большинство высокодифференцированных опухолей склонны к местным рецидивам, но метастазы наблюдаются крайне редко. Иногда низкодифференцированные опухоли имеют агрессивное течение: частые локальные рецидивы, гематогенные метастазы (≈ 30%), метастазирует только стромальный компонент.

ОПУХОЛИ МЕЖДОЛЬКОВОЙ СТРОМЫ

Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли междольковой стромы молочной железы представлены стромальными клетками без эпителиального компонента. *Псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия* и *фиброзные опухоли* образуются из междольковых фибробластов и миофибробластов и проявляются хорошо отграниченными пальпируемыми образованиями или очаговыми уплотнениями на маммограмме у женщин в предменопаузе или старше на фоне заместительной гормональной терапии. Опухоль из миофибробластов (*миофибробластома*) для женщин нехарактерна (это единственная опухоль молочной железы, чаще встречающаяся у мужчин). *Липомы* и *гамартомы* часто формируют пальпируемые узлы, а на маммограмме определяется жировая ткань.

Эти опухоли следует отличать от злокачественных новообразований.

Фиброматоз — клональная пролиферация фибробластов и миофибробластов. Проявляется в виде нерегулярных инфильтративных масс, которые могут вовлекать кожу и мышцу. Опухоль агрессивна, но не метастазирует. Большинство случаев являются спорадическими, но в некоторых случаях фиброматоз является компонентом наследственного аденоматозного полипоза, наследственного десмоидного синдрома и синдрома Гарднера. Следует помнить, что наследственный аденоматозный полипоз обусловлен мутациями гена *ACP*, который осуществляет отрицательную регуляцию ядерной транслокации β-катенина. Наличие β-катенина в ядре — важный диагностический признак [68].

Злокачественные опухоли

К злокачественным опухолям междольковой стромы относятся *ангиосаркома*, *рабдомиосаркома*, *липосаркома*, *лейомиосаркома*, *хондросаркома* и *остеосаркома*. Саркомы обычно проявляются в виде пальпируемых образований. Метастазы в лимфатических узлах наблюдаются редко, более характерно гематогенное распространение.

Ангиосаркома молочной железы может быть спорадической или стать осложнением лучевой терапии [69]. Большинство спорадических ангиосарком, поражающих молодых женщин (средний возраст — 35 лет), высокозлокачественные и имеют неблагоприятный прогноз. Риск развития саркомы после лучевой терапии по поводу рака молочной железы составляет ≈ 0,3%, средний период развития — 5–10 лет после лечения. Приблизительно 60% составляют ангиосаркомы, большинство из которых локализуются в коже, в частности в коже рук из-за хронического лимфостаза, вызванного мастэктомией или лимфодиссекцией (синдром Стюарта–Тревеса). К счастью, после улучшения хирургической техники частота этого осложнения снизилась.

Другие злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли могут развиться в коже молочной железы, потовых железах, сальных железах, волосяных фолликулах. Эти опухоли идентичны аналогичным опухолям кожи других локализаций. Лимфомы могут поражать исключительно молочные железы, или железы могут вовлекаться вторично при системных поражениях. Чаще всего наблюдается диффузная В-крупноклеточная лимфома. У молодых женщин лимфома Беркитта может поражать обе молочные железы, обычно во время беременности или лактации. Метастазы в молочной железе наблюдаются редко, обычно из карциномы контралатеральной железы. Самыми частыми опухолями, при которых метастазы исходят не из контралатеральной молочной железы, являются меланома и рак легкого.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

В норме молочная железа у мужчин представлена соском и рудиментарными протоками, которые заканчиваются слепо без формирования долек. Внимания заслуживают лишь следующие две патологии.

Гинекомастия

Гинекомастия (увеличение молочной железы у мужчин) может быть одно- или двухсторонней и проявляться субареолярным утолщением. В далеко зашедших случаях отек может симулировать женскую молочную железу. Заболевание необходимо дифференцировать только с карциномой молочной железы.

Морфология. Характерны увеличение плотной соединительной ткани и выраженная микропапиллярная пролиферация эпителиальных клеток протоков молочной железы (рис. 23.28). Клетки эпителия довольно однотипны — цилиндрические или кубические, с мономорфными ядрами. Формирование долек наблюдается редко.

Как и молочная железа женщин, молочная железа мужчин подвергается гормональным изменениям, т.е. гинекомастия может быть результатом дисбаланса эстрогенов, стимулирующих ткань молочных желез, и андрогенов, подавляющих это действие. Подобная ситуация наблюдается при многих нормальных и атипичных состояниях, в т.ч. в период полового созревания или в другом возрасте при наличии условий для гиперэстрогении, например при циррозе печени, т.к. этот орган отвечает за метаболизм эстрогенов. У пожилых мужчин гинекомастия может быть обусловлена относительным повышением уровня эстрогенов, вырабатываемых надпочечниками, на фоне снижения выработки андрогенов в яичках. Гинекомастия также возможна при приеме некоторых препаратов, в частности антиретровирусных и психотропных лекарственных средств, анаболических стероидов, используемых некоторыми спортсменами и бодибилдерами, а также при злоупотреблении алкоголем, марихуаной, героином. Изредка гинекомастия является признаком синдрома Клайнфельтера (кариотип XXY) или гормоноактивной опухоли яичка, например опухоли из клеток Лейдига и клеток Сертоли (реже).

РИС. 23.28 Гинекомастия. Терминальные протоки без долек выстланы многослойным эпителием с мелкими папиллярными разрастаниями. Выявляются типичный перидуктальный гиалиноз и фиброз.

Карцинома

Карцинома молочной железы у мужчин — большая редкость [70]. Средняя распространенность заболевания — 1% количества аналогичной опухоли у женщин. Риск развития такой карциномы у мужчин составляет 0,11%, в то время как у женщин — 13%. В год регистрируют ≈ 1500 новых случаев заболевания и 400 летальных исходов.

Факторы риска такие же, как и для карциномы молочной железы у женщин: наличие опухоли у близких родственников, снижение функциональной активности яичек (например, при синдроме Клайнфельтера), потребление экзогенных эстрогенов, пожилой возраст, бесплодие, ожирение, наличие доброкачественных изменений молочной железы, контакт с ионизирующим излучением. Гинекомастия не является фактором риска. 4–14% случаев карциномы молочной железы наблюдаются у мужчин с зародышевой мутацией *BRCA2*. Риск наследственной мутации *BRCA2* в семьях, в которых хотя бы один мужчина болеет карциномой молочной железы, составляет 60–76%. Карциному молочной железы у мужчин также выявляют при мутации *BRCA1*, но реже (*см.* табл. 23.2). 3–8% заболеваний ассоциируются с синдромом Клайнфельтера.

Морфологическая картина карциномы молочной железы у мужчин идентична изменениям при карциноме молочной железы у женщин. Выделяют те же типы инвазивной карциномы, только папиллярная карцинома (как *in situ*, так и инвазивная) более распространена, чем у женщин, а дольковая карцинома встречается значительно реже. Экспрессия молекулярных маркеров такая же, как и у женщин, исключение составляют рецепторы эстрогена: их выявляют значительно чаще (81%). В отличие от карциномы молочной железы у женщин частота ER-позитивных опухолей у мужчин с возрастом не увеличивается, но прогностические факторы для мужчин и женщин одинаковы.

Поскольку эпителий в молочной железе находится преимущественно в крупных протоках вблизи соска,

карцинома обычно проявляется в виде субареолярного пальпируемого образования диаметром 2–3 см. Частый симптом — выделения из соска. Опухоль локализуется вблизи кожи и грудной стенки, из-за чего даже при небольших размерах карциномы возможны инвазия этих структур и изъязвление кожи. Опухоль распространяется тем же путем, что и у женщин. В 50% наблюдений на момент диагностики поражены подмышечные лимфатические узлы, часто наблюдаются отдаленные метастазы в легких, головном мозге, костях, печени. Опухоли у мужчин обычно выявляют на более поздних стадиях, чем у женщин, но при одинаковой стадии прогноз не различается. В большинстве случаев проводят мастэктомию и удаляют подмышечные лимфатические узлы. Системная терапия у мужчин и женщин одинакова, реакция на лечение, как правило, не различается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bocker W et al.: Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. Lab Invest 82:737, 2002.
2. Wiseman BS, Werb Z: Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. Science 296:1046, 2002.
3. Longacre TA, Bartow SA: A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. Am J Surg Pathol 10:382, 1986.
4. Russo J et al.: Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17:51, 2008.
5. Schedin P: Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. Nat Rev Cancer 4:281, 2006.
6. Lang JE, Kuerer HM: Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. Cancer Control 14:350, 2007.
7. Meguid M et al.: Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. Surgery 118:775, 1995.
8. Abdel-Fatah TMA et al.: High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol 31:417, 2007.
9. Abdel-Fatah TM et al.: Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. Am J Surg Pathol 2008;32:513, 2008.
10. Allred DC et al.: Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clin Cancer Res 14:370, 2008.
11. Fitzgibbons PL et al.: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Arch Pathol Lab Med 122:1053, 1998.
12. Schnitt SJ: Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. Am J Surg Pathol 27:836, 2003.
13. Hartmann LC et al.: Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353:229, 2005.
14. Collins LC et al.: Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia. Results from the Nurses' Health Study. Cancer 109:180, 2007.
15. Reeder JG, Vogel VG: Breast cancer risk management. Clin Breast Cancer 7:833, 2007.
16. Rossouw JE et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321, 2002.
17. Gail MH et al.: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 81:1879, 1989.
18. Gail MH et al.: Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. J Natl Cancer Inst 99:1782, 2007.
19. Morris CR et al.: The risk of developing breast cancer within the next 5, 10, or 20 years of a woman's life. Am J Prev Med 20:213, 2001.
20. Hayanga AJ, Newman LA: Investigating the phenotypes and genotypes of breast cancer in women with African ancestry: the need for more genetic epidemiology. Surg Clin North Am 87:551, 2007.
21. John EM et al.: Prevalence of pathogenic *BRCA1* mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. JAMA 298:2910, 2007.
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Beral V: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. Lancet 360:187, 2002.
23. Bradbury AR, Olopade OI: Genetic susceptibility to breast cancer. Rev Endocr Metab Disord 8:225, 2007.
24. Garcia-Closas M et al.: Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. PLOS Genetics 4:e10000054, 2008.
25. Pageau GJ et al.: The disappearing Barr body in breast and ovarian cancers. Nat Rev Cancer 7:628, 2007.
26. Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 354:270, 2006.
27. Desta Z, Flockhart DA: Germline pharmacogenetics of tamoxifen response: have we learned enough? J Clin Oncol 25:5147, 2007.
28. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 100:57, 2000.
29. Hahn WC, Weinberg RA: Rules for making human tumor cells. N Engl J Med 347:1593, 2002.
30. Iqbal M et al.: Subgroups of non-atypical hyperplasia of breast defined by proliferation of oestrogen receptor-positive cells. J Pathol 193:333, 2001.
31. Campbell LL, Polyak K: Breast tumor heterogeneity. Cancer stem cells or clonal evolution? Cell Cycle 6:2332, 2007.
32. Stingl J, Caldas C: Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. Nat Rev Cancer 10:791, 2007.
33. Murad TM: A proposed histochemical and electron microscopic classification of human breast cancer according to cell of origin. Cancer 27:288, 1971.
34. Shipitisin M et al.: Molecular definition of breast tumor heterogeneity. Cancer Cell 11:259, 2007.
35. Gauthier ML et al.: Abrogated response to cellular stress identifies DCIS associated with subsequent tumor events and defines basal-like breast tumors. Cancer Cell 12:479, 2007.
36. Tlsty T, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. Ann Rev Pathol Mech Dis 1:119, 2006.
37. Patocs A et al.: Breast-cancer stromal cells with *TP53* mutations and nodal metastases. N Engl J Med 357:2543, 2007.
38. Wellings SR: A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. Pathol Res Pract 166:515, 1980.
39. Burstein HJ et al.: Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 350:1430, 2004.
40. Page DL et al.: Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. Cancer 76:1197, 1995.
41. O'Sullivan MJ, Morrow M: Ductal carcinoma in situ — current management. Surg Clin North Am 87:333, 2007.
42. Li CI et al.: Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. Cancer 106:2104, 2006.
43. Lakhani SR et al.: The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer 42:2205, 2006.
44. Hanby AM, Hughes TA: In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. Histopathology 52:58, 2008.
45. Cristofanilli M et al.: Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence. Understanding the biology of a unique disease. Cancer 110:1436, 2007.

46. Peppercorn J et al.: Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. Cancer Invest 26:1, 2008.
47. Harris L et al.: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 25:5287, 2007.
48. Kang SP et al.: Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options. Curr Opin Obstet Gynecol 20:40, 2008.
49. Reis-Filho JS, Tutt ANJ: Triple negative tumours: a critical review. Histopathology 52:108, 2008.
50. Bempt IV et al.: The complexity of genotypic alterations underlying HER2-positive breast cancer: an explanation for its clinical heterogeneity. Curr Opin Oncol 19:552, 2007.
51. Pal SK, Pegram M: HER2 targeted therapy in breast cancer... beyond Herceptin. Rev Endocr Metab Disord 8:269, 2007.
52. Ellis IO, Elston CW: Histologic grade. In O'Malley FP, Pinder SE (eds): Breast Pathology. Elsevier, 2006, pp 225–233.
53. Yoder BJ et al.: Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. Breast J 13:172, 2007.
54. Schrader KA et al.: Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. Fam Cancer 7:73, 2008.
55. Masciari S et al.: Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet 44:726, 2007.
56. Bertucci F et al.: Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. Cancer Res 66:4636, 2006.
57. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York, Springer, 2002.
58. Kang Y: New tricks against an old foe: molecular dissection of metastasis tissue tropism in breast cancer. Breast Dis 26:129, 2006.
59. Luck AA et al.: The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. Clin Oncol 20:40, 2008.
60. Hackshaw AK, Paul EA: Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Br J Cancer 88:1047, 2003.
61. Levine PH, Veneroso C: The epidemiology of inflammatory breast cancer. Semin Oncol 35:11, 2008.
62. Gralow JR et al.: Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 26:814, 2008.
63. Lu X et al.: Predicting features of breast cancer with gene expression patterns. Breast Cancer Res Treat 108:191, 2008.
64. Hellman S: Natural history of small breast cancers. J Clin Oncol 12:2229, 1994.
65. Dupont WD et al.: Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. N Engl J Med 331:10, 1994.
66. Telli ML et al.: Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. J Natl Compr Canc Netw 5:324, 2007.
67. Agelopoulos K et al.: *EGFR* amplification specific gene expression in phyllodes tumours of the breast. Cell Oncol 29:443, 2007.
68. Lee AH: Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. Histopathology 52:45, 2008.
69. Brodie C, Provenzano E: Vascular proliferations of the breast. Histopathology 52:30, 2008.
70. Agrawal A et al.: Male breast cancer: a review of clinical management. Breast Cancer Res Treat 103:11, 2007.

24

Эндокринная система

ГИПОФИЗ 1240

Клинические проявления заболеваний гипофиза 1241
Гиперпитуитаризм 1242
Лактотропные аденомы гипофиза 1245
Соматотропные аденомы гипофиза 1246
Кортикотропные аденомы гипофиза 1246
Другие аденомы гипофиза 1247
Гипопитуитаризм 1247
Синдромы гипофиза 1249
Супраселлярные опухоли гипоталамуса 1249

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА 1250

Гипертиреоз 1251
Гипотиреоз 1253
Кретинизм 1254
Микседема 1254
Тиреоидит 1254
Тиреоидит Хашимото 1255
Подострый гранулематозный тиреоидит 1257
Подострый лимфоцитарный тиреоидит 1257
Болезнь Грейвса 1258
Диффузный и многоузловой зоб 1260
Диффузный нетоксический зоб 1260
Многоузловой зоб 1261
Опухоли щитовидной железы 1262
Аденомы щитовидной железы 1262
Карцинома щитовидной железы 1264
Врожденные аномалии 1270

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ 1271

Гиперпаратиреоз 1272
Первичный гиперпаратиреоз 1272
Вторичный и третичный гиперпаратиреоз 1274
Гипопаратиреоз 1275
Псевдогипопаратиреоз 1276

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА 1276

Сахарный диабет 1276
Диагностика 1277
Классификация 1278
Гомеостаз глюкозы 1278
Патогенез сахарного диабета типа I 1280
Патогенез сахарного диабета типа II 1282
Патогенез моногенных форм сахарного диабета 1284
Патогенез осложнений сахарного диабета 1285
Морфологические изменения при сахарном диабете и его поздних осложнениях 1286
Симптомы 1290
Эндокринные опухоли поджелудочной железы 1293
Гиперинсулинизм 1294
Синдром Золлингера–Эллисона 1295
Редкие эндокринные опухоли 1295

НАДПОЧЕЧНИКИ 1295

Заболевания коры надпочечников 1296
Гиперфункция коры надпочечников 1296
Недостаточность коры надпочечников 1303
Опухоли коры надпочечников 1306
Заболевания мозгового вещества надпочечников 1307
Феохромоцитома 1308
Другие заболевания надпочечников 1310

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1311

Множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
Множественная эндокринная неоплазия типа 2 1312

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА 1313

Пинеаломы 1313

Эндокринная система — это несколько тесно связанных между собой органов различной локализации, обеспечивающих гомеостаз. Передача сигнала выделяемыми во внеклеточное пространство молекулами делится на аутокринную, паракринную и эндокринную в зависимости от расстояния, в пределах которого эти молекулы действуют.

При эндокринной передаче сигнала молекулы, называемые *гормонами*, действуют на клетки-мишени, расположенные на значительном удалении от места синтеза, при этом гормоны обычно переносятся кровью от места их синтеза до мишеней. В ответ на действие гормона ткани-мишени часто выделяют факторы, снижающие активность железы, вырабатывающей стимулирующий гормон. Этот механизм известен как *отрицательная обратная связь*.

Некоторые состояния, включая нарушения синтеза или выделения гормонов, аномальное взаимодействие между гормонами и органами-мишенями, а также аномальный ответ органов-мишеней, могут нарушать работу эндокринной системы. Заболевания эндокринной системы делят на: (1) болезни, сопровождающиеся *недостаточной или избыточной выработкой гормонов*, приводящей к соответствующим биохимическим и клиническим проявлениям; (2) *новообразования* эндокринных желез. Такие образования могут быть как нефункционирующими, так и сопровождаться недостаточной или избыточной выработкой гормонов. При изучении заболеваний эндокринных органов нужна комплексная оценка морфологических данных с учетом изменений уровней гормонов, регулирующих их факторов и других метаболитов.

ГИПОФИЗ

Гипофиз состоит из двух морфологически и функционально различных компонентов: передней доли (*аденогипофиза*) и задней доли (*нейрогипофиза*). *Передняя доля гипофиза* составляет ≈ 80% ткани железы. Выработка большинства гипофизарных гормонов контролируется преимущественно рилизинг-факторами гипоталамуса (рис. 24.1), которые поступают к передней доле гипофиза по портальной сосудистой системе. Исключением является пролактин: гипоталамус ингибирует его секрецию опосредованно через допамин. Гипофизарный гормон роста отличается тем, что гипоталамус может как стимулировать, так и подавлять его секрецию. При гистологическом исследовании в передней доле гипофиза определяются скопления клеток с эозинофильной цитоплазмой (*ацидофильных*), базофильной цитоплазмой (*базофильных*) и с бедно окрашенной цитоплазмой (*хромофобных*) (рис. 24.2). Используя специфические антитела к гормонам гипофиза, можно выделить следующие типы клеток:

- *соматотропные клетки*. Эти ацидофильные клетки выделяют гормон роста (GH) (*соматотропный гормон*, или *соматотропин*) и составляют 50% всех эндокринных клеток передней доли гипофиза;

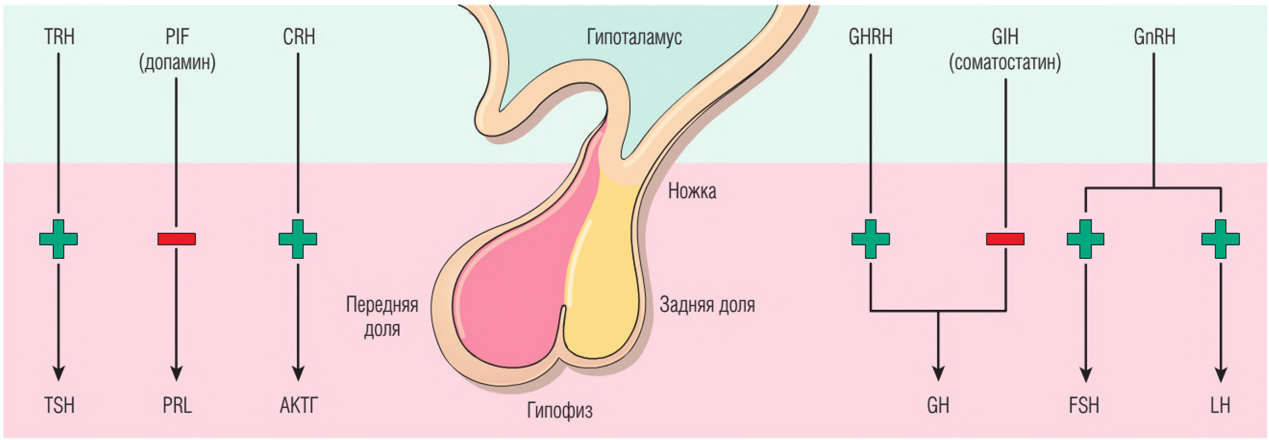


РИС. 24.1 Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) синтезирует гормоны, секреция которых, в свою очередь, находится под контролем различных стимулирующих и ингибирующих рилизинг-факторов гипоталамуса. К важнейшим гормонам гипофиза относятся: тиреотропный гормон (TSH), адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (или гормон роста, GH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), лютеинизирующий гормон (LH), пролактин (PRL). Стимулирующие рилизинг-факторы гипоталамуса: тиротропин-рилизинг-гормон (TRH), кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH), соматотропин-рилизинг-гормон (GHRH), гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH). Подавляющие влияния гипоталамуса осуществляются через пролактин-ингибирующий фактор (или допамин, PIF) и соматотропин-ингибирующий фактор (или соматостатин, GIH).

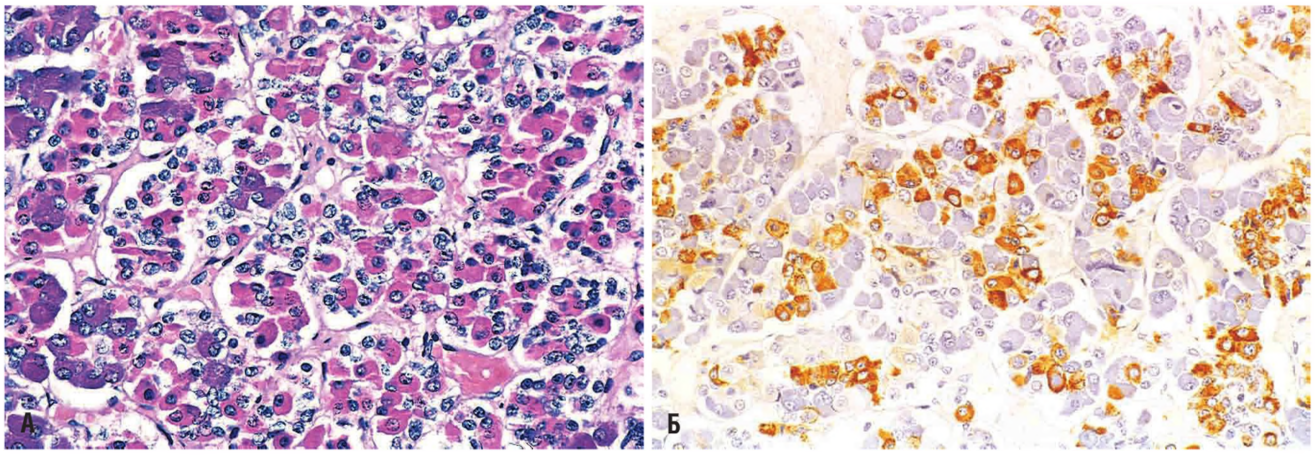


РИС. 24.2 **(А)** Гистологическое строение нормального гипофиза. Железа состоит из нескольких типов клеток, содержащих разнообразные стимулирующие (тропные) гормоны. Каждый из гормонов по-разному воспринимает красители, поэтому на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, видны разные типы клеток. **(Б)** Иммуногистохимическое исследование с антителами к гормону роста.

- *лактотропные* (или *маммотропные*) *клетки*. Эти ацидофильные клетки секретируют пролактин, который обеспечивает лактацию;
- *кортикотропные клетки*. Эти базофильные клетки вырабатывают адренокортикотропный гормон (АКТГ), проопиомеланокортин, меланоцитостимулирующий гормон, эндорфины и липотропин;
- *тиреотропные клетки*. Эти базофильные клетки продуцируют тиреотропный гормон (TSH);
- *гонадотропные клетки*. Эти базофильные клетки вырабатывают FSH и LH. У женщин FSH стимулирует формирование граафовых пузырьков в яичниках, а LH индуцирует овуляцию и образование желтого тела. У мужчин эти два гормона регулируют сперматогенез и выработку тестостерона.

Задняя доля гипофиза состоит из модифицированных глиальных клеток (*питуицитов*) и аксональных отростков, распространяющихся из гипоталамуса через воронку гипофиза к задней доле гипофиза (*окончаний аксонов*). Из задней доли гипофиза выделяются два пептидных гормона: *окситоцин* и *антидиуретический гормон* (АДГ, или *вазопрессин*), которые фактически синтезируются в гипоталамусе и хранятся в расположенных здесь окончаниях аксонов. В ответ на соответствующий стимул гормоны высвобождаются в системный кровоток через вены гипофиза. Например, раскрытие шейки матки во время беременности ведет к массивному высвобождению окситоцина, что приводит к сокращению гладкомышечных клеток матки, способствуя изгнанию плода и плаценты. Окситоцин, выделяющийся при стимуляции сосков в послеродовом периоде, действует на гладкие мышцы, окружающие протоки молочных желез, и тем самым способствует лактации. С целью искусственной стимуляции родовой деятельности во время беременности вводят синтетический окситоцин. Основной функцией АДГ является задержка в организме воды при дегидратации и гиповолемии, что достигается за счет снижения диуреза. Стимулирует высвобождение АДГ снижение кровяного давления, которое воспринимают *барорецепторы*, расположенные в предсердиях и сонных артериях. Повышение осмотического давления плазмы, воспринимаемое *осморецепторами*, также стимулирует секрецию АДГ. Напротив, гиперволемия и чрезмерное расширение предсердий ингибируют секрецию АДГ.

Клинические проявления заболеваний гипофиза

Для заболеваний гипофиза характерны следующие клинические проявления:

- *гиперпитуитаризм*. Наблюдается при избыточной секреции тропных гормонов. Причинами могут быть аденома гипофиза, гиперплазия и карцинома передней доли гипофиза, выработка гормонов опухолями, расположенными вне гипофиза, и некоторые поражения гипоталамуса. Симптомы гиперпитуитаризма обсуждены далее при описании отдельных опухолей;
- *гипопитуитаризм*. Наблюдается при дефиците тропных гормонов. Это может быть вызвано различными деструктивными процессами, включая ишемическое повреждение, хирургическое вмешательство, воздействие излучения, воспаление и нефункционирующую аденому гипофиза;
- *масс-эффект* (воздействие объемных образований). Самыми ранними изменениями, обусловленными масс-эффектом, являются обнаруживаемые при рентгенографии изменения *турецкого седла*, включая его расширение, эрозию кости и разрыв диафрагмы турецкого седла. Поскольку в непосредственной близости от турецкого седла располагаются зрительные нервы и зрительный перекрест (*хиазма*), экстенсивный рост опухолей гипофиза часто приводит к сдавлению волокон в области зрительного перекреста. Это вызывает *нарушения полей зрения*, обычно дефекты боко-

вых (височных) полей зрения (*двухстороннюю височную гемианопсию*). Кроме того, при асимметричном росте опухоли могут возникать и другие нарушения зрения. Как и другие внутричерепные образования, аденомы гипофиза могут стать причиной появления признаков и симптомов, связанных с *повышением внутричерепного давления*, включая головную боль, тошноту и рвоту. Иногда острое кровоизлияние в аденому гипофиза сопровождается клиническими признаками быстро увеличивающегося объемного образования, такое состояние называют *апоплексией гипофиза*. При острой апоплексии гипофиза нужна неотложная нейрохирургическая помощь, т.к. возможна внезапная смерть (*см.* далее).

Клинические проявления поражений задней доли гипофиза обусловлены увеличением или снижением секреции АДГ.

Гиперпитуитаризм

Самой частой причиной гиперпитуитаризма является аденома гипофиза. Аденомы гипофиза классифицируют согласно вырабатываемому опухолевыми клетками гормону или гормонам (табл. 24.1). Некоторые аденомы гипофиза секретируют два гормона (самая частая комбинация — GH и пролактин), реже вырабатывают более двух гормонов. Аденомы гипофиза могут быть *функционирующими* (гиперсекреция гормонов плюс симптомы) или *нефункционирующими* (продукция гормонов без симптомов) (выработку гормонов клетками опухоли определяют с помощью иммуногистохимического и/или ультраструктурного исследования). Реже причинами гиперпитуитаризма служат карциномы гипофиза и некоторые поражения гипоталамуса. Крупные аденомы гипофиза, особенно нефункционирующие, могут вызывать гипопитуитаризм за счет разрушения прилегающих участков ткани передней доли гипофиза растущей опухолью.

Аденомы гипофиза обычно выявляют у взрослых, пик заболеваемости приходится на возраст 35–60 лет. Образования обозначают как *микроаденомы*, если размер опухоли не превышает 1 см, или как *макроаденомы*, если размер опухоли больше 1 см. Бессимптомные и гормонально-неактивные аденомы обычно являются макроаденомами и манифестируют на поздней стадии заболевания, в отличие от рано манифестирующих гормонально-активных опухолей. В ходе метаанализа результатов аутопсий было установлено, что распространенность аденом гипофиза в популяции составляет ≈ 14%, при этом подавляющее большинство этих образований являются микроаденомами и выявлены случайно (так называемые *инциденталомы гипофиза*) [1].

Использование современных методов в молекулярно-генетических исследованиях позволило выявить ряд генетических нарушений, связанных с аденомами гипофиза (табл. 24.2) [2].

Мутации G-белка являются, вероятно, самыми изученными молекулярными нарушениями при аденомах гипофиза. G-белок подробно описан в главе 3, здесь будет рассмотрена его функция в контексте эндокринных опухолей. G-белок играет ключевую роль в передаче сигналов от специфических поверхностных клеточных рецепторов, например рецептора соматотропин-рилизинг-гормона, к внутриклеточным эффекторам (например, аденилатциклазе), которые затем генерируют вторичные мессенджеры, например циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). G-белок является гетеротримерным белком, который имеет в своем составе специфическую α-субъединицу, свя-

ТАБЛИЦА 24.1 Классификация аденом гипофиза

Клетки гипофиза	Гормон	Опухоль гипофиза	Связанный синдром*
Кортикотропные	АКТГ и другие белки семейства проопиомеланокортина	Аденома из клеток, секретирующих АКТГ (кортикотропная)	Синдром Кушинга Синдром Нельсона
Соматотропные	GH	Аденома из клеток, секретирующих GH (соматотропная)	Гигантизм (дети) Акромегалия (взрослые)
Лактотропные	Пролактин	Аденома из клеток, секретирующих пролактин (лактотропная)	Галакторея и аменорея (у женщин) Половая дисфункция, бесплодие
Маммосоматотропные	Пролактин, GH	Маммосоматотропная аденома	Комбинация признаков избытка GH и пролактина
Тиреотропные	TSH	Аденома из клеток, секретирующих TSH (тиреотропная)	Гипертиреоз
Гонадотропные	FSH, LH	Гонадотропная аденома, онкоцитарная аденома из клеток Гюртле	Гипогонадизм, масс-эффект и гипопитуитаризм

* Нефункционирующие аденомы каждого типа обычно проявляются масс-эффектом, сопровождающимся развитием гипопитуитаризма из-за разрушения паренхимы гипофиза. Это чаще всего наблюдается при гонадотропных аденомах.

FSH — фолликулостимулирующий гормон; GH — гормон роста; LH — лютеинизирующий гормон; TSH — тиреотропный гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон.

[Ezzat S, Asa SL: Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Prac Endocrinol Metab 2:200–230, 2006.]

ТАБЛИЦА 24.2 Генетические нарушения в опухолях гипофиза

Ген	Механизм нарушения	Опухоль гипофиза
Усиление функции		
$G_{s\alpha}$	Активирующая мутация	Соматотропная аденома
Протеинкиназа A*	Инактивирующие зародышевые мутации *PRKAR1A* (триада Карнея), отрицательного регулятора протеинкиназы A	Соматотропная и лактотропная аденомы
Циклин D1	Гиперэкспрессия	Агрессивная аденома
HRAS	Активирующая мутация	Карцинома гипофиза
Утрата функции		
Менин*	Инактивирующие зародышевые мутации *MEN1* (множественная эндокринная неоплазия типа 1)	Соматотропная, лактотропная и кортикотропная аденомы
CDKN1B (*p27/KIP1*)*	Инактивирующие зародышевые мутации *CDKN1B* (MEN-1-подобный синдром)	Кортикотропная аденома
Взаимодействующий белок AIP*	Зародышевые мутации *AIP* (синдром предрасположенности к аденомам гипофиза)	Соматотропная аденома
Белок RB	Метилирование промотора гена *RB*	Агрессивная аденома

* Генетические дефекты, связанные с наследственной предрасположенностью к развитию аденом гипофиза.
MEN-1 — множественная эндокринная неоплазия типа 1.
[Boikos SA, Stratakis CA: Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. Hum Mol Genet 16:R80–R87, 2007.]

зывающую нуклеотид гуанин и взаимодействующую как с поверхностными клеточными рецепторами, так и с внутриклеточными эффекторами (рис. 24.3). Со специфической α-субъединицей нековалентно связываются β-субъединицы и γ-субъединицы. G_s-белок является стимулирующим G-белком, который играет центральную роль в передаче внутриклеточных сигналов в различных эндокринных органах, включая гипофиз. Субъединица α G_s-белка ($G_{s\alpha}$) кодируется геном *GNAS*, расположенным на хромосоме 20q13. Базовое состояние G_s-белка — неактивное, характеризующееся наличием гуанозиндифосфата (ГДФ), связанного с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) в $G_{s\alpha}$. При взаимодействии с лигандсвязывающим поверхностным клеточным рецептором ГДФ диссоциирует, а ГТФ связывается с $G_{s\alpha}$ и активирует G_s-белок. Активация $G_{s\alpha}$ приводит к образованию цАМФ, который действует в качестве сильного митогенного стимулятора различных эндокринных клеток (например, соматотропных и кортикотропных клеток гипофиза, фолликулярных клеток щитовидной железы, клеток паращитовидных желез), активируя пролиферацию клеток, а также синтез и секрецию гормонов. Активация $G_{s\alpha}$ и образование в результате этого цАМФ являются транзиторными процессами, поскольку внутренняя ГТФаза, которая гидролизует ГТФ до ГДФ, активируется в присутствии α-субъединицы G-белка. Мутация гена α-субъединицы, при которой не происходит активации внутренней ГТФазы, приводит к постоянной активности $G_{s\alpha}$ с постоянным образованием цАМФ и к неконтролируемой клеточной пролиферации (*см.* рис. 24.3). Примерно 40% соматотропных аденом гипофиза имеют мутации *GNAS*, которые препятствуют ГТФазной активности в присутствии $G_{s\alpha}$. Мутации *GNAS* также бы-

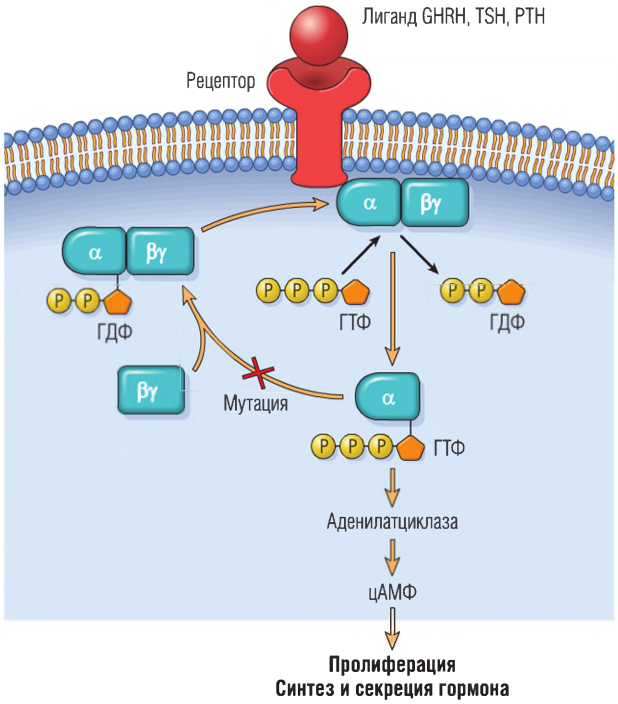


РИС. 24.3 Сигнальный путь G-белка в эндокринной опухоли. Мутации, приводящие к гиперактивности G-белка, определяются в различных эндокринных опухолях, включая аденомы гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез. G-белок играет основную роль в преобразовании и передаче сигналов от поверхностных клеточных рецепторов GHRH, TSH или PTH к внутриклеточным эффекторам (например, аденилатциклазе). Затем эффекторы генерируют вторичные мессенджеры, в частности циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). GHRH — соматотропин-рилизинг-гормон; P_i — неорганический фосфат; PTH — паратиреоидный гормон; TSH — тиреотропный гормон; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

ли описаны в некоторых кортикотропных аденомах. И напротив, мутации *GNAS* отсутствуют в тиреотропных, лактотропных и гонадотропных аденомах, поскольку действие их гипоталамических рилизинг-гормонов не опосредовано цАМФ-зависимым сигнальным путем.

Подавляющее большинство аденом гипофиза являются спорадическими, и только 5% опухолей возникают на фоне наследственной предрасположенности. Идентифицировано 4 каузальных гена, связанных с наследственными аденомами гипофиза: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A* и *AIP* [3]. В спорадических аденомах гипофиза соматические мутации этих генов наблюдаются редко.

Инактивирующие зародышевые мутации гена *MEN1*, расположенного на хромосоме 11q13, ответственны за развитие синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN-1) (*см.* далее). Продуктом гена-супрессора опухолей *MEN1* является белок менин. У лиц с синдромом MEN-1 наблюдаются опухоли многих эндокринных органов, включая гипофиз. У ≈ 35% пациентов с MEN-1 развиваются аденомы гипофиза, чаще всего соматотропные, лактотропные или кортикотропные (в частности, секретирующие АКТГ). Напротив, в спорадических опухолях гипофиза редко встречаются соматические мутации *MEN1*.

Продуктом гена *CDKN1B*, расположенного на хромосоме 12p13, является регулятор клеточного цикла p27 или KIP1. Зародышевые мутации *CDKN1B* приводят к развитию у лиц с отсутствием мутации гена *MEN1* MEN-1-подобного синдрома [4].

Мутации гена *PRKAR1A*, расположенного на хромосоме 17q24, описаны у пациентов с комплексом Карнея (аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся наличием опухолей гипофиза и других эндокринных опухолей). Этот ген-супрессор опухолей кодирует синтез белка, который регулирует активность протеинкиназы А, являющейся инактивирующим медиатором цАМФ-зависимого сигнального пути. Таким образом, утрата функции белка PRKAR1A приводит к аномальной активации цАМФ-зависимых клеток-мишеней, подчеркивая тем самым важную роль вторичного мессенджера PRKAR1A в развитии опухолей гипофиза.

Ген *AIP* (арилового гидрокарбонатного рецептора) на хромосоме 11q недавно был описан как ген, связанный с предрасположенностью к развитию аденомы гипофиза. У пациентов с зародышевыми мутациями *AIP* часто наблюдается акромегалия, вызванная соматотропной аденомой гипофиза. Обычно это молодые люди (моложе 35 лет), в отличие от пациентов со спорадическими аденомами, секретирующими GH [5]. Точный механизм, посредством которого белок AIP действует как супрессор опухолей в гипофизе, неизвестен. В результате неполной пенетрантности лишь некоторые люди с зародышевыми мутациями *AIP* имеют опухоли гипофиза в семейном анамнезе. При обнаружении у молодых пациентов аденом, секретирующих GH, рекомендуется провести иммуногистохимическое исследование с антителами к белку AIP, т.к. при мутациях гена экспрессия этого белка в аденомах гипофиза обычно отсутствует.

Молекулярные нарушения, сочетающиеся с агрессивным поведением опухоли, включают аберрации в генах точки контроля клеточного цикла, такие как гиперэкспрессия циклина D1, мутации *p53* и эпигенетический сайленсинг гена ретинобластомы (*RB1*). Кроме того, в некоторых *карциномах гипофиза* (*см.* далее) наблюдаются активирующие мутации онкогена *HRAS*.

Морфология. *Типичная аденома гипофиза* представляет собой мягкое, четко очерченное образование, расположенное в турецком седле. Крупные образования обычно распространяются вверх через диафрагму турецкого седла в супраселлярную область, где часто сдавливают зрительный перекрест и прилегающие структуры, например черепные нервы (рис. 24.4). Из-за роста аденом часто разрушены турецкое седло и передние клиновидные отростки. В ≈ 30% наблюдений при макроскопическом исследовании аденом видно, что они не имеют капсулы и инфильтрируют прилегающие ткани: кавернозные и клиновидные синусы, твердую мозговую оболочку и иногда головной мозг. Такие образования обозначают термином «инвазивная аденома». Неудивительно, что макроаденомы чаще являются инвазивными, чем небольшие опухоли. Также в крупных опухолях чаще наблюдаются участки кровоизлияний и зоны некроза.

При гистологическом исследовании типичные аденомы гипофиза состоят из относительно однородных полигональных клеток, расположенных в виде пластов или тяжей. Окружающая эти клетки плохо выраженная соединительная ткань, или ретикулин, обусловливает мягкую, студенистую консистенцию многих таких образований. Митотическая активность опухолевых клеток обычно низкая, цитоплазма может быть ацидофильной, базофильной или хромофобной в зависимости от типа и количества секрета в клетках, но обычно она одинакова во всех опухолевых клетках. Такая мономорфность клеток и отсутствие выраженной ретикулиновой сети отличают аденомы гипофиза от нормальной паренхимы передней доли гипофиза (рис. 24.5). Поведение

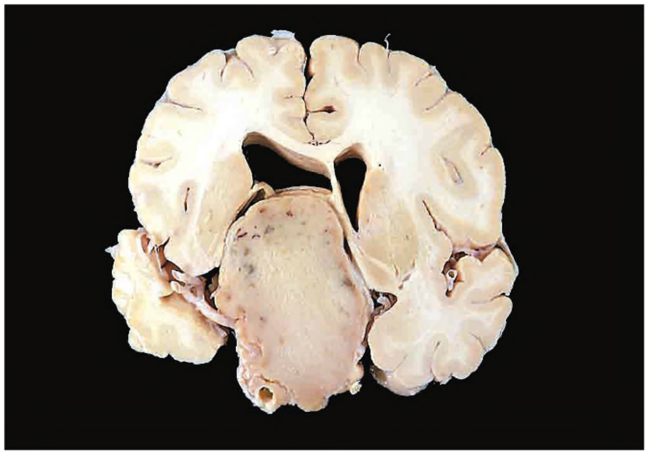


РИС. 24.4 Аденома гипофиза. Крупная нефункционирующая аденома распространяется далеко за пределы турецкого седла и деформирует прилегающие структуры головного мозга. Нефункционирующие аденомы к моменту постановки диагноза обычно имеют более крупные размеры, чем функционирующие аденомы.

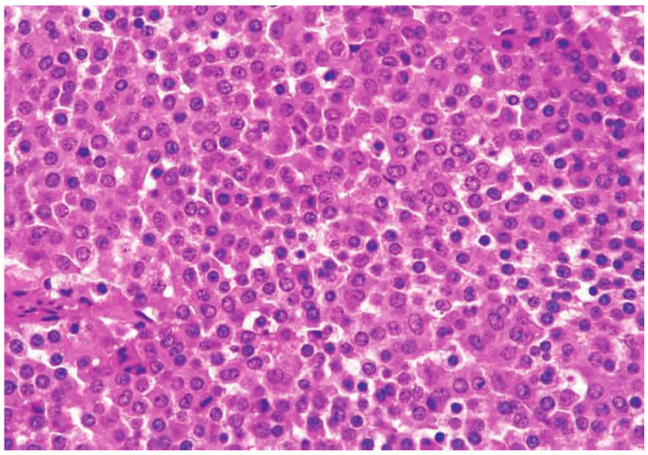


РИС. 24.5 Аденома гипофиза. Скопление мономорфных клеток резко контрастирует с разнородными клетками нормальной передней доли гипофиза. Ретикулиновая сеть отсутствует.

аденомы не всегда возможно спрогнозировать на основании ее гистологических особенностей. Многие аденомы гипофиза характеризуются высокой митотической активностью, при этом маркер пролиферации Ki-67 выявляется более чем в 3% ядер, а клетки таких опухолей иммунопозитивны на белок p53, что отражает наличие мутаций гена *p53*. Аденомы с таким профилем рекомендуется относить к группе *атипичных аденом*. Такие опухоли часто ведут себя агрессивно, что проявляется инвазивным ростом и рецидивами.

Клинические признаки. Симптомами аденом гипофиза являются эндокринные нарушения и признаки масс-эффекта. Последствия избыточной секреции гормонов передней доли гипофиза изложены далее при описании отдельных типов аденом гипофиза. Масс-эффект может наблюдаться при любом типе опухоли гипофиза. Он проявляется на рентгенограмме изменениями турецкого седла, а также нарушением полей зрения, повышенным внутричерепным давлением и (иногда) гипопитуитаризмом. Острое кровоизлияние в аденому иногда сопровождается признаками апоплексии гипофиза (*см.* ранее). Далее опишем отдельные типы аденом гипофиза.

ЛАКТОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Лактотропные аденомы (*пролактиномы*) являются самым частым типом гиперфункциональных аденом гипофиза, составляя ≈ 30% всех клинически значимых аденом гипофиза. Эти образования могут быть микроаденомами или крупными распространенными опухолями, сопровождающимися выраженными признаками масс-эффекта. Микроскопически подавляющее большинство лактотропных аденом состоят из слабоацидофильных или хромофобных клеток (*слабогранулированная лактотропная аденома*). Изредка лактотропные аденомы являются выраженно ацидофильными (*выраженно гранулированная лактотропная аденома*) (рис. 24.6). При иммуногистохимическом исследовании в секреторных гранулах цитоплазмы клеток можно выявить пролактин. Лактотропные аденомы часто подвергаются дистрофическому обызвествлению, степень выраженности которого варьирует от изолированных псаммомных телец до крупных кальцификатов, захватывающих почти весь объем опухоли (так называемый *гипофизарный камень*). Секреция пролактина функционирующими аденомами обычно выраженна (даже микроаденомы вырабатывают пролактин в объеме, достаточном для развития гиперпролактинемии), а концентрация пролактина в сыворотке крови, как правило, коррелирует с размером аденомы.

Пролактинемия (повышение концентрации пролактина в сыворотке крови) вызывает аменорею, галак-

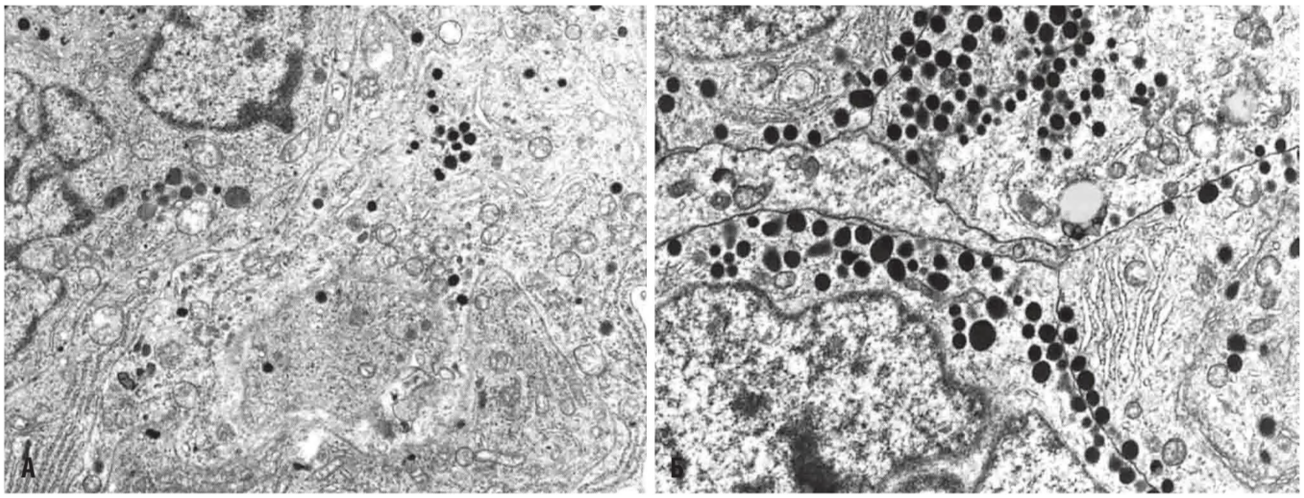


РИС. 24.6 Ультраструктурные признаки лактотропной аденомы. **(А)** Электронная микрофотография слабогранулированной лактотропной аденомы. Опухолевые клетки содержат хорошо выраженную гранулярную эндоплазматическую сеть (что указывает на активный синтез белков) и небольшое число электронно-плотных секреторных гранул. **(Б)** Электронная микрофотография гормонально-активной секретирующей гормон роста аденомы. Опухолевые клетки заполнены большим количеством крупных, электронно-плотных секреторных гранул [предоставлено Dr. Eva Horvath, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada].

торею, снижение либидо и бесплодие. Лактотропные аденомы диагностируют, как правило, у женщин в возрасте 20–40 лет, поскольку при гиперпролактинемии происходит нарушение менструальной функции, по поводу чего они обращаются к врачу. Лактотропная аденома — причина ≈ 25% наблюдений аменореи. Напротив, у мужчин и пожилых женщин гормональные изменения могут быть выражены минимально, и опухоль часто достигает значительных размеров (макроаденома) к моменту постановки диагноза.

Гиперпролактинемия может возникать и по другим причинам, не связанным с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза. Например, во время беременности развивается физиологическая гиперпролактинемия. Уровень пролактина в сыворотке крови увеличивается параллельно увеличению срока беременности, достигая пика к моменту родов. Уровень пролактина повышается и при кормлении грудью, а также в ответ на действие разнообразных стрессовых факторов. Патологическая гиперпролактинемия может быть следствием *лактотропной гиперплазии*, которая происходит, например, при нарушении подавления секреции пролактина допамином. Это наблюдается в результате повреждения допаминергических нейронов гипоталамуса, повреждения воронки гипоталамуса (например, при травме головы) или приема лекарственных препаратов, блокирующих допаминовые рецепторы на лактотропных клетках. Любое объемное образование в супраселлярной области может препятствовать ингибирующему воздействию гипоталамуса на секрецию пролактина, что и приводит к гиперпролактинемии. Таким образом, умеренное повышение уровня пролактина в сыворотке крови у лиц с аденомой гипофиза не обязательно является признаком наличия пролактинсекретирующей опухоли. Причинами гиперпролактинемии также могут быть некоторые лекарственные препараты (например, антагонисты допамина), стимулирующее действие эстрогенов, почечная недостаточность и гипотиреоз.

Лечат лактотропные аденомы хирургически или, чаще, приемом бромокриптина — агониста допаминовых рецепторов, уменьшающего размер опухоли.

СОМАТОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Опухоли, продуцирующие GH, являются вторым по частоте типом функционирующих аденом гипофиза. Соматотропные аденомы могут достигать очень крупных размеров к моменту постановки диагноза, поскольку повышение секреции GH и связанные с этим симптомы могут быть незначительными. Гистологически аденомы, состоящие только из GH-продуцирующих клеток, подразделяют на 2 типа: *обильно гранулированные* и *слабогранулированные*. Обильно гранулированные аденомы состоят из мономорфных и ацидофильных клеток с выраженной цитоплазматической иммунной реакцией с антителами к GH, а также с перинуклеарной цитоплазматической иммунной реакцией с антителами к цитокератинам. Слабогранулированные варианты состоят из хромофобных клеток с выраженным ядерным и цитологическим плеоморфизмом, а также очаговой слабой иммунной реакцией с антителами к GH. В связи с появлением новых иммуногистохимических реактивов и высокоспецифичных антител все чаще диагностируют бигормональные *маммосоматотропные аденомы*, продуцирующие как GH, так и пролактин. Большинство бигормональных аденом морфологически напоминают выраженно гранулированные соматотропные аденомы.

Устойчивое повышение уровня GH стимулирует секрецию в печени IGF-1 (или соматомедина C), что и обусловливает многие клинические проявления заболевания. Если соматотропная аденома развивается у ребенка до момента закрытия зон роста в эпифизах трубчатых костей, высокий уровень GH (и IGF-1) приводит к *гигантизму*. Гигантизм характеризуется общим увеличением размеров тела и непропорционально длинными конечностями. Если уровень GH повышается после закрытия зон роста, развивается *акромегалия*. При этом состоянии особенно выражены рост клеток кожи и мягких тканей, увеличение размеров внутренних органов (щитовидной железы, сердца, печени и надпочечников), а также костей лицевого черепа, кистей и стоп. Может увеличиваться плотность костей позвоночника и бедер (*гиперостоз*). Увеличение челюсти приводит к ее выпячиванию (*прогнатия*) с расширением нижней части лица. Пальцы кистей и стоп становятся широкими и сосисковидными. В большинстве наблюдений гигантизм также сопровождается признаками акромегалии. Перечисленные изменения развиваются в течение десятилетий до момента постановки диагноза, за это время аденома достигает крупных размеров. Гиперсекреция GH вызывает и другие расстройства (нарушение функции половых желез, СД, генерализованную мышечную слабость, гипертензию, артрит, хроническую сердечную недостаточность) и повышает риск развития рака органов ЖКТ.

Диагностика гиперсекреции GH гипофизом основана на выявлении повышенной концентрации GH и IGF-1 в сыворотке крови. Одним из самых чувствительных тестов в диагностике акромегалии является нарушение подавления продукции GH во время теста на толерантность к глюкозе. Лечение аденомы гипофиза может быть хирургическим (резекция) или с помощью лекарственных препаратов. В лекарственной терапии используют аналоги соматостатина (соматостатин ингибирует секрецию GH гипофизом) или антагонисты рецептора GH, которые препятствуют связыванию гормона с органами-мишенями, например с печенью. При достижении эффективного контроля уровня GH признаки избыточного роста тканей и сопутствующие симптомы постепенно уменьшаются, а метаболические нарушения компенсируются.

КОРТИКОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

К моменту постановки диагноза кортикотропные аденомы обычно являются микроаденомами. Эти опухоли чаще всего базофильные, выраженно гранулированные и изредка хромофобные слабогранулированные. Опухолевые клетки обоих типов аденом окрашиваются при PAS-реакции, поскольку в них присутствуют

углеводы в составе проопиомеланокортина, предшественника АКТГ. Кроме того, клетки в различной степени вступают в иммунную реакцию с антителами к проопиомеланокортину и его дериватами, включая АКТГ и β-эндорфин.

Избыточная продукция АКТГ кортикотропной аденомой приводит к гиперсекреции надпочечниками кортизола и развитию гиперкортицизма, известного также как *синдром Кушинга* (подробное описание этого синдрома *см.* далее в разделе «Гиперкортицизм»). Гиперкортицизм может быть вызван и другими АКТГ-секретирующими опухолями гипофиза. В этом случае состояние называют *болезнью Кушинга*. У пациентов после хирургического удаления надпочечников с целью лечения синдрома Кушинга могут образоваться крупные аденомы гипофиза с деструктивным типом роста. Такое состояние, называемое *синдромом Нельсона*, развивается чаще всего из-за отсутствия ингибирующего воздействия кортикостероидов на кортикотропную микроаденому. Поскольку у лиц с данным заболеванием надпочечники отсутствуют, гиперкортицизм не развивается, в отличие от пациентов с масс-эффектом аденомы гипофиза. Кроме того, возможна гиперпигментация кожи вследствие стимулирующего воздействия на меланоциты продуктов распада проопиомеланокортина.

ДРУГИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Аденомы гипофиза могут продуцировать несколько гормонов. Например, при иммуногистохимическом исследовании соматотропных аденом в их клетках также может выявляться пролактин. В других наблюдениях редкие полигормональные аденомы способны секретировать многочисленные гормоны; эти опухоли обычно имеют агрессивное клиническое течение. Кратко рассмотрим редкие типы аденом гипофиза.

Гонадотропные (LH-продуцирующие и FSH-продуцирующие) аденомы гипофиза достаточно трудно диагностировать, поскольку они секретируют гормоны в небольшом количестве и непостоянно, а продукты их секреции обычно не вызывают клинически значимых синдромов (*нефункционирующие аденомы*; *см.* далее). Гонадотропные аденомы гипофиза чаще всего обнаруживают у мужчин и женщин среднего возраста, когда опухоли достигают крупных размеров и вызывают неврологические симптомы, в частности снижение зрения, диплопию, головные боли или апоплексию гипофиза. Также может наблюдаться дефицит гормонов гипофиза. Парадоксально, но особенно часто нарушается секреция LH, что снижает физическую активность и либидо у мужчин (вследствие уменьшения уровня тестостерона) и вызывает аменорею у женщин в предменопаузе. Таким образом, гонадотропные аденомы гипофиза сопровождаются вторичной гипофункцией половых желез. Опухолевые клетки обычно иммунопозитивны на общую α-субъединицу гонадотропина и специфические β-субъединицы FSH и LH. Чаще всего преобладает секреция FSH.

Тиреотропные (продуцирующие TSH) аденомы — нечастые образования (≈ 1% всех аденом гипофиза). Тиреотропные аденомы редко являются причиной гипертиреоза.

Нефункционирующие аденомы гипофиза представляют собой гетерогенную группу (25–30% всех опухолей гипофиза). Их происхождение может быть установлено при иммуногистохимическом исследовании гормонов или биохимическом исследовании типоспецифических клеточных факторов транскрипции. В прошлом такие опухоли называли *«молчащими» аденомами* или *аденомами из «нулевых» клеток*. Типичным проявлением нефункционирующих аденом является масс-эффект. Эти образования также могут нарушать работу невовлеченной части передней доли гипофиза, вызывая гипопитуитаризм в результате постепенного увеличения аденомы или резкого увеличения опухоли вследствие острого кровоизлияния (апоплексии гипофиза).

Карциномы гипофиза встречаются крайне редко (менее 1% всех опухолей гипофиза). Обязательный признак карциномы гипофиза — наличие метастазов в ЦНС и за ее пределами. Большинство карцином гипофиза являются функционирующими опухолями и выделяют пролактин и АКТГ. Метастазы наблюдаются на поздних стадиях заболевания после многочисленных местных рецидивов.

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм — результат патологии гипоталамуса или гипофиза. Гипофункция передней доли гипофиза наблюдается, когда остается ≈ 25% его паренхимы. Это может быть врожденным состоянием или результатом различных патологических процессов в гипофизе. Гипопитуитаризм, сопровождаемый признаками дисфункции задней доли гипофиза в форме несахарного диабета (*см.* далее), практически всегда имеет гипоталамическое происхождение.

Большинство наблюдений гипофункции — следствие деструктивных процессов, затрагивающих непосредственно переднюю долю гипофиза, хотя известны и другие механизмы ее развития:

- *опухоли и другие объемные образования*. Гипопитуитаризм могут вызвать аденомы гипофиза, другие доброкачественные опухоли в области турецкого седла, первичные и метастатические злокачественные опухоли, а также кисты. Любое объемное образование в области турецкого седла может стать причиной повреждения гипофиза вследствие сдавления его клеток;
- *травматическое повреждение головного мозга и субарахноидальное кровоизлияние*. Это одна из частых причин гипофункции гипофиза;
- *хирургические вмешательства на гипофизе или воздействие излучения*. При хирургическом иссечении аденомы гипофиза может быть случайно удалена или повреждена непораженная ткань гипофиза. Облучение зоны гипофиза в целях предотвращения повторного роста опухоли после хирургического иссечения также может приводить к повреждению органа;

- *апоплексия гипофиза*. Это частое внезапное кровоизлияние в аденоме гипофиза. Классическая клиническая картина: внезапная мучительная головная боль, диплопия вследствие сдавления глазодвигательных нервов и гипопитуитаризм. В тяжелых случаях апоплексия гипофиза может стать причиной сердечно-сосудистого коллапса, потери сознания и даже внезапной смерти. Таким образом, апоплексия гипофиза является состоянием, при котором необходимо неотложное нейрохирургическое вмешательство;
- *ишемический некроз гипофиза и синдром Шихена*. Синдром Шихена (или послеродовой некроз передней доли гипофиза) — самая частая форма клинически значимого ишемического некроза передней доли гипофиза. Во время беременности объем передней доли гипофиза увеличивается в ≈ 2 раза. Такое физиологическое увеличение железы не сопровождается увеличением ее кровоснабжения из венозной системы с низким давлением крови. Таким образом, во время беременности наблюдается относительная гипоксия гипофиза. Резкое снижение объема циркулирующей крови, вызванное, например, маточным кровотечением или шоком, может привести к инфаркту передней доли гипофиза. Задняя доля гипофиза, получающая кровь из артерий, гораздо менее восприимчива к ишемическому повреждению, поэтому обычно не повреждается. Некроз гипофиза также наблюдается и при других состояниях, например при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и (значительно реже) при серповидно-клеточной анемии, повышенном внутричерепном давлении, травме, а также шоке любого происхождения. Независимо от патогенеза некротизированные участки рассасываются и замещаются небольшим объемом фиброзной ткани, прилегающей к стенкам пустого турецкого седла;
- *щелевидная киста Ратке*. В таких кистах, выстланных реснитчатым кубическим эпителием с единичными бокаловидными клетками и клетками передней доли гипофиза, может накапливаться белковоподобная жидкость, в результате киста увеличивается в размерах, сдавливая и повреждая прилегающую ткань гипофиза;
- *синдром пустого турецкого седла*. Этот синдром может развиться при отсутствии части гипофиза или всего гипофиза, например после удаления его при хирургическом вмешательстве или разрушении во время лучевой терапии. Существуют 2 типа этого синдрома: (1) *первичный* синдром пустого турецкого седла характеризуется дефектом диафрагмы седла, через который в него проникают паутинная мозговая оболочка и спинномозговая жидкость, что приводит к расширению турецкого седла и сдавлению гипофиза. Обычно заболевание развивается у тучных женщин с многочисленными беременностями в анамнезе. Синдром пустого турецкого седла может сопровождаться нарушением полей зрения и эндокринными нарушениями, такими как гиперпролактинемия, в результате нарушения ингибирующего воздействия гипоталамуса. Утрата функциональных клеток может быть настолько выраженной, что возникает гипопитуитаризм; (2) *вторичный* синдром пустого турецкого седла характеризуется наличием объемного образования, например аденомы гипофиза, которое приводит к увеличению турецкого седла. Объемное образование либо удаляют хирургически, либо оно подвергается спонтанному некрозу, что сопровождается нарушением функции гипофиза. Таким образом, гипопитуитаризм возникает как осложнение лечения или спонтанного инфаркта;
- *генетические нарушения*. Врожденный дефицит факторов транскрипции, необходимых для нормального функционирования гипофиза, — редкая причина гипопитуитаризма. Например, мутация гипофиз-специфического гена-гомеобокса *POU1F1* (ранее известного как *PIT-1*) приводит к комбинированному дефициту гормонов гипофиза (пролактина, гонадотропинов и TSH);
- *новообразования гипоталамуса*. Как было отмечено ранее, новообразования гипоталамуса также могут влиять на работу гипофиза вследствие нарушения доставки рилизинг-факторов. В отличие от заболеваний, поражающих непосредственно гипофиз, патологические изменения в гипоталамусе могут снижать секрецию АДГ, что приводит к развитию несахарного диабета (*см.* далее). Образования гипоталамуса, вызывающие гипопитуитаризм, включают доброкачественные опухоли, например краниофарингиомы, а также злокачественные опухоли, которые метастазируют в эту область, например рак молочной железы и рак легкого. Дефицит гормонов гипоталамуса возможен после лучевой терапии назофарингеальных опухолей или опухолей головного мозга;
- *воспалительные заболевания и инфекции*, например саркоидоз или туберкулезный менингит, могут вызвать дефицит гормонов передней доли гипофиза и несахарный диабет.

Клинические проявления гипофункции передней доли гипофиза разнообразны и зависят от вида отсутствующего гормона (гормонов). Вследствие дефицита гормона роста у детей нарушается рост (*гипофизарный нанизм*). Дефицит гонадотропинов (LH и FSH) у женщин приводит к аменорее и бесплодию, а у мужчин — к снижению либидо, импотенции и выпадению лобковых и подмышечных волос. В основе симптомов гипотиреоза и гипофункции надпочечников лежит дефицит TSH и АКТГ соответственно (*см.* далее). Дефицит пролактина ведет к нарушению лактации после родов. Передняя доля гипофиза является также источником меланоцитостимулирующего гормона, синтезируемого из общего с АКТГ предшественника — проопиомеланокортина, поэтому одним из проявлений гипопитуитаризма является уменьшение пигментации кожных покровов из-за отсутствия влияния меланоцитостимулирующего гормона на меланоциты.

Синдромы гипофиза

Клинически важные синдромы задней доли гипофиза обусловлены нарушением секреции АДГ и включают *несахарный диабет* и *синдром избыточной секреции АДГ*.

Дефицит АДГ приводит к развитию *несахарного диабета* — состояния, характеризующегося частым и обильным мочеиспусканием (*полиурией*) вследствие нарушения способности почек реабсорбировать воду из мочи. Причиной несахарного диабета могут быть и другие состояния, в частности травма головы, опухоль и воспалительные заболевания гипоталамуса и гипофиза, а также хирургические вмешательства на этих органах. Несахарный диабет также может развиться спонтанно, без предшествующих поражений. Несахарный диабет при дефиците АДГ называют *центральным*, в отличие от *нефрогенного* несахарного диабета, являющегося результатом невосприимчивости рецепторов почечных канальцев к АДГ, циркулирующему в крови. Клинические проявления этих форм несахарного диабета сходны и включают выделение в больших объемах мочи с очень низкой удельной плотностью. Концентрация ионов натрия в сыворотке крови и осмоляльность крови увеличиваются вследствие массивной потери воды почками, приводя к жажде и полидипсии. Пациенты, способные пить воду, могут в целом компенсировать ее потерю, но у пациентов с нарушением сознания, прикованных к постели или каким-то образом ограниченных в приеме воды, может развиться опасная для жизни дегидратация.

Синдром избыточной секреции АДГ вызывает реабсорбцию в почках большого количества воды, что приводит к *гипонатриемии*. Самыми частыми причинами данного синдрома являются эктопическая секреция АДГ злокачественными опухолями (в частности, мелкоклеточной карциномой легкого), прием лекарственных препаратов, повышающих секрецию АДГ, а также различные заболевания ЦНС, включая инфекции и травмы [6]. Среди клинических проявлений синдрома избыточной секреции АДГ преобладают гипонатриемия, отек головного мозга и возникающие вследствие этого неврологические нарушения. Несмотря на то что общий объем жидкости в организме увеличивается, объем крови остается нормальным и периферические отеки не развиваются.

Супраселлярные опухоли гипоталамуса

Опухоли этой локализации могут вызывать гипофункцию либо гиперфункцию передней доли гипофиза и/или несахарный диабет. Самыми частыми образованиями являются *глиомы* (*см.* главу 28), иногда локализующиеся в области зрительного перекреста, и *краниофарингиомы*. Считается, что краниофарингиома развивается из рудиментарных остатков гипофизарного кармана Ратке. Эти медленно растущие опухоли составляют 1–5% всех внутричерепных опухолей. Небольшое количество этих образований формируется в области турецкого седла, но большинство локализуются над ним с вовлечением турецкого седла или без вовлечения. Характерно бимодальное распределение данных образований по возрастным группам: первый пик приходится на детский возраст (5–15 лет), второй — на возраст старше 65 лет. Пациенты обычно жалуются на головные боли и нарушение зрения, у детей может также отмечаться замедление роста вследствие гипофункции гипофиза и дефицита GH. При краниофарингиомах описаны нарушения сигнального пути WNT, включая активирующие мутации β-катенина.

Морфология. Краниофарингиомы обычно достигают максимального размера 3–4 см, могут быть инкапсулированными и солидными, но чаще являются кистозными, а иногда и многокамерными. Локализуясь над турецким седлом, краниофарингиомы часто поражают зрительный перекрест или черепные нервы и нередко выбухают в дно третьего желудочка и основание головного мозга. Выделяют 2 гистологических типа опухоли: *адамантиноматозную краниофарингиому* (чаще наблюдается у детей) и *папиллярную краниофарингиому* (чаще наблюдается у взрослых). В первом типе обычно содержатся кальцификаты, определяемые при рентгенологическом исследовании, во втором типе кальцификаты встречаются редко.

Адамантиноматозная краниофарингиома представлена гнездами или тяжами многослойного плоского эпителия, расположенными в пористой сети, которая становится более выраженной во внутренних слоях. По периферии образования часто обнаруживают палисадные структуры из плоского эпителия. Диагностическим признаком этой опухоли служат компактные пластинчатые скопления кератина (*влажный кератин*) (рис. 24.7). Как было сказано ранее, частой находкой являются зоны дистрофической кальцификации. Дополнительные признаки: кисты, фиброз и хроническая воспалительная инфильтрация. Кисты в адамантиноматозных кра-

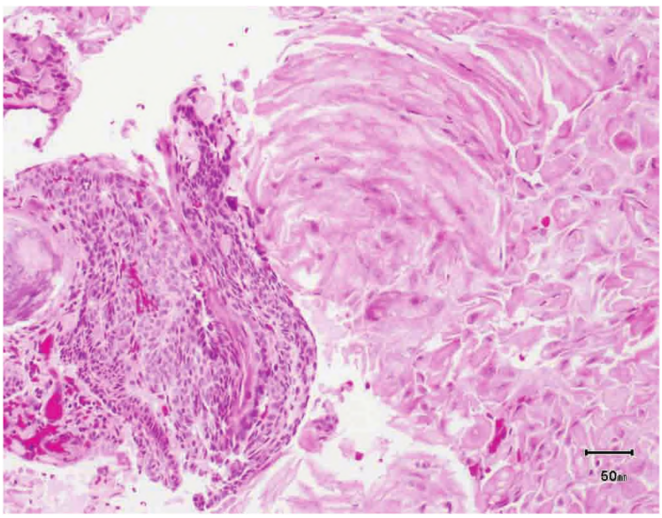


РИС. 24.7 Адамантиноматозная краниофарингиома с характерным компактным слоистым влажным кератином (*справа*) и тяжами плоского эпителия с палисадным расположением клеток в периферических отделах (*слева*) [предоставлено Dr. Charles Eberhart, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD].

ниофарингиомах часто содержат богатую холестерином, густую коричневато-желтую жидкость, похожую на машинное масло. Эти опухоли в виде пальцеобразных выростов эпителия распространяются на прилегающий головной мозг и вызывают выраженную глиальную реакцию.

Папиллярные краниофарингиомы содержат как солидные пласты, так и папиллярные структуры, покрытые высокодифференцированным плоским эпителием. В этих опухолях обычно отсутствуют кератин, кальцификаты и кисты. Плоские клетки солидных участков опухоли не формируют периферических палисадных структур и обычно не образуют пористую сеть во внутренних слоях.

Пациенты с краниофарингиомами, особенно размером менее 5 см, имеют благоприятный прогноз относительно рецидивов и длительную выживаемость. Крупные образования чаще являются инвазивными, однако это не влияет на прогноз. Злокачественная трансформация краниофарингиом в плоскоклеточную карциному происходит крайне редко (обычно наблюдается после лучевой терапии).

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа состоит из двух крупных долей, соединенных относительно тонким перешейком, и расположена обычно ниже и кпереди от гортани. Тонкие фиброзные перегородки делят щитовидную железу на дольки из 20–40 равномерно распределенных фолликулов, выстланных кубическим или низким цилиндрическим эпителием. Просвет фолликулов заполнен PAS-положительным тиреоглобулином. В ответ на действие гипоталамических факторов из тиреотропных клеток передней доли гипофиза в системную циркуляцию выделяется TSH. Связывание TSH с его рецептором на фолликулярном эпителии щитовидной железы приводит к изменению структуры рецептора и его активации, способствуя его связыванию с G_s-белком (рис. 24.8). Активация G_s-белка в конечном итоге приводит к увеличению уровня внутриклеточного цАМФ, стимулирующего рост щитовидной железы, а также синтез гормонов и их высвобождение с помощью цАМФ-зависимых протеинкиназ. Выход процессов синтеза и выделения гормонов щитовидной железы из-под контроля сигнального пути TSH приводит к так называемой *автономности щитовидной железы* и ее гиперфункции (*см.* далее).

Фолликулярный эпителий щитовидной железы преобразует тиреоглобулин в *тироксин* (T_4) и в меньшем количестве — в *трийодтиронин* (T_3). T_4 и T_3 выделяются в системную циркуляцию, где большинство из них обратимо связываются с циркулирующими белками плазмы, такими как тироксинсвязывающие глобулин и транстиретин, для транспортировки к периферическим тканям. Связывающие глобулин и транстиретин поддерживают концентрации несвязанных (свободных) T_3 и T_4 в сыворотке крови в достаточно узком диапазоне, чтобы эти гормоны были легкодоступны для тканей.

В периферических тканях большинство свободного T_4 дейодируется до T_3. T_3, обладая в 10 раз большей связывающей способностью и активностью по сравнению с T_4, связывается в клетках-мишенях с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов. Взаимодействие тиреоидных гормонов со своими ядерными рецепторами приводит к образованию мультибелкового комплекса гормон–рецептор, который связывается с тиреоидчувствительными участками целевых генов, регулирующих транскрипцию (*см.* рис. 24.8). Тиреоидные гормоны обладают различными эффектами, включая усиление катаболизма углеводов и липидов, а также стимуляцию синтеза белков в различных типах клеток. Конечный результат этих процессов — повышение интенсивности основного обмена. Одна из самых важных функций гормонов щитовидной железы — участие в развитии головного мозга у плода и новорожденного (*см.* далее).

Функцию щитовидной железы могут подавлять различные химические вещества, называемые *зобогенными*. Они подавляют синтез T_3 и T_4, в результате повышается уровень TSH, а в дальнейшем происходит гиперплазия железы (*зоб*). Антитиреоидный препарат *пропилтиоурацил* подавляет окисление йодида и таким образом блокирует синтез тиреоидных гормонов. Одновременно пропилтиоурацил подавляет дейодирование циркулирующего T_4 до T_3 в периферических тканях, уменьшая таким образом симптомы, вызванные избыточной концентрацией гормонов щитовидной железы (*см.* далее). Йодид (соль йодной кислоты), который назначают лицам с гиперфункцией щитовидной железы, также блокирует высвобождение тиреоидных гормонов, но за счет других механизмов. Йодид в больших дозах подавляет протеолиз тиреоглобулина. Таким образом, тиреоидные гормоны синтезируются и накапливаются в возрастающем объеме коллоида, но не поступают в кровоток.

Фолликулы щитовидной железы также содержат группу *парафолликулярных клеток*, или С-клеток, которые синтезируют и секретируют гормон *кальцитонин*. Этот гормон стимулирует связывание кальция в костях и подавляет резорбцию кости остеокластами.

Заболевания щитовидной железы включают состояния, сопровождающиеся избыточным выделением тиреоидных гормонов (*гипертиреозом*), недостаточностью тиреоидных гормонов (*гипотиреозом*), а также масс-эффектом.

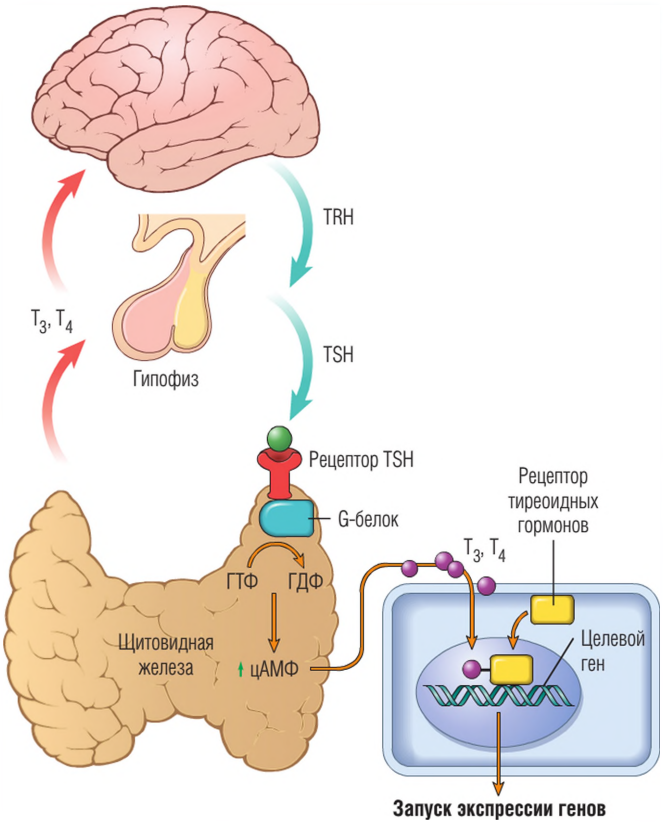


РИС. 24.8 Гомеостаз системы гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа и механизм действия гормонов щитовидной железы. Секреция гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) контролируется тропными факторами, выделяемыми как гипоталамусом, так и передней долей гипофиза. Снижение уровней T_3 и T_4 стимулирует выделение тиреотропин-рилизинг-гормона (TRH) из гипоталамуса и тиреотропного гормона (TSH) из передней доли гипофиза, что повышает уровни T_3 и T_4. Повышение уровней T_3 и T_4 по принципу отрицательной обратной связи ингибирует секрецию как TRH, так и TSH. TSH связывается со своим рецептором на фолликулярном эпителии щитовидной железы, что приводит к активации G-белков и цАМФ-опосредованному синтезу и выделению гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4). В периферических тканях T_3 и T_4 взаимодействуют с рецептором тиреоидных гормонов и образуют комплекс гормон–рецептор. Этот комплекс перемещается в ядро и связывается с тиреоид-чувствительными участками целевых генов для запуска транскрипции. ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

ТАБЛИЦА 24.3 Заболевания, сопровождающиеся тиреотоксикозом

Связанные с гипертиреозом
Первичные
Диффузная токсическая гиперплазия щитовидной железы (болезнь Грейвса)
Гиперфункциональный многоузловой зоб
Гиперфункциональная аденома щитовидной железы
Йод-индуцированный гипертиреоз
Тиреотоксикоз новорожденных, ассоциированный с болезнью Грейвса у матери
Вторичные
Аденома гипофиза, секретирующая*
Не связанные с гипертиреозом
Гранулематозный тиреоидит (тиреоидит де Кервена)
Подострый лимфоцитарный тиреоидит
Струма яичника (тератома яичника с гетеротопией ткани щитовидной железы)
Искусственно вызванный тиреотоксикоз (прием препаратов тироксина)

* Повышение уровня тиреотропного гормона; все другие причины тиреотоксикоза сопровождаются снижением уровня тиреотропного гормона.

Гипертиреоз

Повышенный обмен веществ, вызванный высокими уровнями циркулирующих в крови свободных T_3 и T_4, называют *тиреотоксикозом*. Это состояние чаще всего связано с гиперфункцией щитовидной железы (*гипертиреозом*). Однако при некоторых заболеваниях высокое содержание гормонов обусловлено как избыточным высвобождением их предшественников (например, при тиреоидите), так и наличием источников их синтеза вне щитовидной железы (табл. 24.3). Иногда для обозначения гипертиреоза, который развивается в результате заболевания щитовидной железы, используют термин «первичный гипертиреоз». Вторичный гипертиреоз развивается вследствие патологических процессов, происходящих за пределами щитовидной железы, например при TSH-секретирующей опухоли гипофиза (далее термины «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз» будут использованы как синонимы). С гиперфункцией щитовидной железы также связаны 3 самые частые причины тиреотоксикоза:

- *диффузная гиперплазия* щитовидной железы, ассоциированная с болезнью Грейвса (85% наблюдений);
- гиперфункциональный *многоузловой зоб*;
- гиперфункциональная *аденома щитовидной железы*.

Клинические признаки. Клинические проявления гипертиреоза весьма вариабельны и включают изменения, обусловленные гиперметаболическим состоянием, вызванным избытком тиреоидных гормонов и повышенной активностью симпатической нервной системы (т.е. увеличением β-адренергической стимуляции).

Высокая концентрация тиреоидных гормонов приводит к увеличению интенсивности основного обмена. Кожные покровы у пациентов с тиреотоксикозом обычно дряблые, теплые и красноватые вследствие увеличенного кровотока и дилатации периферических сосудов из-за повышенной теплоотдачи. Часто отмечается непереносимость высоких температур. В связи с высоким уровнем теплообразования усиливается процесс потоотделения. Увеличение интенсивности основного обмена также приводит к характерной потере массы тела, несмотря на повышенный аппетит.

Самыми ранними и стойкими признаками гипертиреоза являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. У лиц с гипертиреозом может увеличиваться сердечный выброс вследствие увеличения сократительной функции сердца и в результате

повышения потребностей периферических тканей в кислороде. Часто отмечаются тахикардия, усиленное сердцебиение и кардиомегалия. Нередко, особенно у пожилых пациентов, наблюдаются аритмии, в частности фибрилляция предсердий. Также может развиться хроническая сердечная недостаточность, особенно у пожилых лиц на фоне хронической болезни сердца. Описаны изменения миокарда в виде очаговой лимфоцитарной и эозинофильно-клеточной инфильтрации, умеренного фиброза стромы, жировых изменений кардиомиоцитов и увеличения размеров и количества митохондрий. У некоторых лиц с тиреотоксикозом развиваются обратимая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность со снижением сердечного выброса — так называемая *тиреотоксическая кардиомиопатия*, или *кардиомиопатия при тиреотоксикозе*.

Нарушения нервно-мышечной системы включают тремор из-за высокой активности симпатической нервной системы, а также гиперактивность, эмоциональную лабильность, тревогу, неспособность к концентрации внимания и бессонницу. Часто отмечаются слабость мышц проксимальных отделов конечностей и снижение мышечной массы (*тиреоидная миопатия*).

Изменения глаз — типичный клинический признак гипертиреоза. Вследствие симпатической гиперстимуляции мышцы, поднимающей верхнее веко, у пациентов отмечаются пристальный немигающий взгляд и широко открытые глаза (рис. 24.9). Однако истинная *тиреоидная офтальмопатия*, сопровождающаяся проптозом, наблюдается только при болезни Грейвса (*см.* далее).

В ЖКТ симпатическая гиперстимуляция стенки кишечника приводит к усилению перистальтики, нарушению абсорбции и диарее.

Также поражается костная система. Гормон щитовидной железы стимулирует резорбцию кости, увеличивая пористость кортикального слоя кости и снижая объем губчатого вещества. У пациентов с хроническим гипертиреозом развивается остеопороз с высоким риском переломов. Кроме того, наблюдается атрофия скелетных мышц с жировой инфильтрацией и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

РИС. 24.9 Пациентка с гипертиреозом. Широко раскрытые глаза и пристальный взгляд из-за гиперактивности симпатической нервной системы являются признаками этого заболевания. При болезни Грейвса, одной из основных причин гипертиреоза, накопление рыхлой соединительной ткани позади глазного яблока способствует его выпячиванию.

Вследствие жировых изменений гепатоцитов печень увеличивается. У пациентов с болезнью Грейвса также наблюдаются генерализованная лимфоидная гиперплазия и лимфаденопатия.

Термин «тиреоидный криз» используют для обозначения острого начала тяжелого гипертиреоза. Это состояние чаще всего развивается у пациентов с болезнью Грейвса, вероятно, в результате резкого повышения уровня катехоламинов, которое может быть вызвано инфекцией, хирургическим вмешательством, отменой антитиреоидных препаратов и любым стрессом. У пациентов с лихорадкой часто отмечается тахикардия, непропорциональная повышению температуры тела. При тиреоидном кризе нужна неотложная медицинская помощь: значительное количество пациентов без нее умирают от аритмии.

Апатический гипертиреоз — это тиреотоксикоз пожилых людей, у которых преклонный возраст и различные сопутствующие заболевания могут маскировать типичные симптомы гиперпродукции тиреоидных гормонов. Диагноз «тиреотоксикоз» у таких людей часто ставят на основании данных лабораторного исследования, выполняемого по поводу необъяснимой потери массы тела или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение концентрации TSH в сыворотке крови — единственный эффективный скрининговый тест на гипертиреоз, поскольку концентрация этого гормона снижается даже на самых ранних стадиях заболевания, когда оно протекает субклинически. Низкая концентрация TSH в сыворотке обычно сопровождается повышением в сыворотке концентрации T_4. Редко гипертиреоз возникает в результате преимущественного повышения концентрации T_3 (так называемый *T_3-токсикоз*). В таких ситуациях концентрация свободного T_4 в сыворотке может быть снижена, тогда полезно измерить уровень T_3 в сыворотке. В редких наблюдениях гипофиз-ассоциированного (вторичного) гипертиреоза концентрация TSH остается нормальной или даже повышается. Определение концентрации TSH после инъекции тиротропин-рилизинг-гормона (TRH) (TRH-стимуляционный тест) используют для диагностики гипертиреоза при необъяснимых изменениях концентрации TSH в сыворотке. Повышение концентрации TSH после введения TRH исключает вторичный гипертиреоз. Если при исследовании уровней TSH и свободных тиреоидных гормонов тиреотоксикоз был подтвержден, то изучение типа поглощения радиоактивного йода щитовидной железой может быть полезно для определения причины заболевания. Например, поглощение йода может быть равномерно повышено во всей железе (болезнь Грейвса), повышено только в одиночном узле (функционирующая аденома) или снижено (тиреоидит).

Терапия гипертиреоза заключается в применении большого количества лекарственных препаратов, каж-

дый из которых обладает различными механизмами действия. Обычно назначают β-блокаторы для контроля симптомов, вызванных повышенным адренергическим тонусом, тионамид — для подавления синтеза новых гормонов, раствор йода — для подавления секреции гормонов щитовидной железы и лекарственные средства, ингибирующие преобразование T_4 в T_3 в периферических тканях. Также используют радиоактивный йод, который встраивается в ткань щитовидной железы и подавляет ее функцию на срок 6–18 нед.

Гипотиреоз

Гипотиреоз вызывают любые структурные или функциональные нарушения щитовидной железы, препятствующие продукции ею адекватного количества гормонов. Гипотиреоз — широко распространенное состояние. Частота явного гипотиреоза в популяции составляет 0,3%, субклинический гипотиреоз могут иметь ≈ 4% населения всего мира [7]. Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, он в ≈ 10 раз чаще наблюдается у женщин. Гипотиреоз может быть результатом нарушения работы системы гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа.

Выделяют *первичный* и *вторичный* (или *центральный*) гипотиреоз в зависимости от того, развился ли он вследствие патологии самой щитовидной железы (первичный) или в результате заболеваний гипофиза и гипоталамуса (вторичный) (табл. 24.4). Первичный гипотиреоз составляет абсолютное большинство наблюдений гипотиреоза и может сопровождаться увеличением щитовидной железы (*зобом*). Первичный гипотиреоз может быть *врожденным, приобретенным* или *аутоиммунным*.

Врожденный гипотиреоз чаще всего возникает в результате эндемичного дефицита йода в воде и пище. Редкой формой врожденного гипотиреоза является нарушение метаболизма щитовидной железы (*дисморфогенетический зоб*), т.е. нарушение синтеза тиреоидных гормонов, а именно: (1) транспорта йодида в тиреоциты; (2) связывания йодида с тирозиновыми остатками тиреоглобулина; (3) объединения молекул йодтирозина с образованием гормонально активных T_3 и T_4. Самой частой причиной дисморфогенетического зоба являются мутации гена *TPO* (тиреоидной пероксидазы). Синдром Пендреда, характеризующийся гипотиреозом и нейросенсорной тугоухостью, обусловлен мутациями гена *SLC26A4*, продукт которого, пендрин, является транспортером анионов и экспрессируется на апикальной поверхности тиреоцитов и во внутреннем ухе [8]. В редких случаях возможно полное отсутствие паренхимы щитовидной железы (*агенезия щитовидной железы*) или железа может быть сильно уменьшена в размерах (*гипоплазия щитовидной железы*). У лиц с агенезией щитовидной железы описаны зародышевые мутации факторов транскрипции, которые экспрессируются в развивающейся щитовидной железе и регулируют дифференцировку фолликулов, — тиреоидного фактора транскрипции 2 (*TTF-2*), также известного как *FOXE1*, и гена *PAX8*. Кроме того, у таких пациентов обычно присутствуют мальформации других органов и систем. Инактивирующие зародышевые мутации гена *TSHR* (рецептора TSH) являются редкой генетической причиной изолированного гипотиреоза (отметим, что активирующие соматические мутации гена *TSHR* обнаруживаются в автономных узлах щитовидной железы; *см.* далее). Резистентность к тиреоидным гормонам является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызываемым наследственными мутациями рецептора тиреоидных гормонов, при которых нарушается способность рецептора связываться с гормонами щитовидной железы. У пациентов отмечается резистентность всех тканей к тиреоидным гормонам, несмотря на высокие уровни циркулирующих T_3 и T_4. Поскольку гипофиз также невосприимчив к тиреоидным гормонам, концентрация TSH обычно повышена.

Приобретенный гипотиреоз может быть обусловлен хирургическим удалением паренхимы щитовидной железы либо тотальной тиреоидэктомией с целью лечения гипертиреоза или первичной опухоли железы. Также паренхима щитовидной железы может быть повреждена при облучении, вызванном введением радиоактивного йода для лечения гипертиреоза, или лучевой терапии в области шеи. Приобретенный гипотиреоз могут вызывать лекарственные препараты, используемые для снижения секреции щитовидной железы (например, метимазол и пропилтиоурацил), а также для лечения других заболеваний (например, литий, *p*-аминосалициловая кислота).

Аутоиммунный гипотиреоз является самой частой причиной гипотиреоза в неэндемичных по дефициту йода регионах. В большинстве случаев аутоиммунный гипотиреоз является проявлением тиреоидита Хашимото. При этом заболевании в крови обнаруживают циркулирующие аутоантитела, включая антимикросомальные, антитиреоидпероксидазные и антитиреоглобулиновые, а щитовидная железа обычно увеличена в размерах (*зоб*). Аутоиммунный гипотиреоз может быть изолированным заболеванием или соче-

ТАБЛИЦА 24.4 Классификация и причины гипотиреоза

Первичный гипотиреоз
Нарушение развития щитовидной железы (мутации *PAX8*, *FOXE1*, *TSHR*)
Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации *THRB*)
Постаблационный гипотиреоз* (хирургическое иссечение, радиойодтерапия или облучение)
Аутоиммунный гипотиреоз (тиреоидит Хашимото*†)
Дефицит йода†
Лекарственные препараты (литий, йодиды, *p*-аминосалициловая кислота)†
Врожденное нарушение метаболизма щитовидной железы (дисморфогенетический зоб)†
Вторичный гипотиреоз
Гипофизарная недостаточность
Гипоталамическая недостаточность

* Постаблационый гипотиреоз и тиреоидит Хашимото — причины большинства случаев гипотиреоза в развитых странах.

† Сопровождаются увеличением щитовидной железы (зобный гипотиреоз).

таться с аутоиммунным полиэндокринным синдромом типов 1 и 2 (*см.* далее).

Вторичный гипотиреоз связан с дефицитом TSH и, значительно реже, с дефицитом TRH. Любая из причин гипопитуитаризма (например, опухоль гипофиза, послеродовой некроз гипофиза, травма и негипофизарные опухоли) или повреждение гипоталамуса опухолевым процессом, при травме, лучевой терапии или на фоне инфильтративного заболевания может привести к развитию вторичного гипотиреоза.

Классическими клиническими проявлениями гипотиреоза являются кретинизм и микседема.

КРЕТИНИЗМ

Кретинизм — это проявление гипотиреоза, который развивается в грудном или раннем детском возрасте. Термин «кретин» произошел от французского слова *chrétien*, означающего «христианин» или «подобный Христу». Этим словом называли больных людей потому, что считали их неспособными грешить из-за умственной отсталости. В прошлом это заболевание довольно часто наблюдалось в тех регионах, где дефицит йода в воде и пище был эндемичным: в Гималаях, внутренних районах Китая и Африки, а также некоторых горных областях. В последние годы заболевание наблюдается все реже в связи с широким распространением обогащения пищевых продуктов йодом. В редких случаях кретинизм возникает в результате врожденного нарушения метаболизма щитовидной железы (*см.* ранее).

Кретинизм развивается в результате нарушения развития костной системы и ЦНС, что проявляется невысоким ростом, крупными чертами лица, высунутым языком, пупочной грыжей и тяжелым врожденным слабоумием. Тяжесть нарушения умственной деятельности при кретинизме коррелирует с гестационным возрастом, в котором возникла недостаточность функции щитовидной железы. В норме материнские гормоны, включая T_3 и T_4, проходят через плаценту и играют ключевую роль в развитии головного мозга плода. Если у матери дефицит тиреоидных гормонов отмечается на ранних сроках беременности до развития щитовидной железы у плода, то ребенок будет иметь тяжелое врожденное слабоумие. При снижении уровня гормонов щитовидной железы у матери на поздних сроках беременности, т.е. после того, как щитовидная железа у плода уже сформировалась, развитие головного мозга будет нормальным.

МИКСЕДЕМА

Термином «микседема» обозначают гипотиреоз у детей старшего возраста и у взрослых. Микседема, или *болезнь Галла*, была впервые соотнесена с дисфункцией щитовидной железы в 1873 г. сэром Уильямом Галлом в статье, посвященной кретиноидному состоянию у взрослых [9]. Клинические проявления микседемы варьируют в зависимости от того, в каком возрасте развилась недостаточность щитовидной железы. У детей наблюдаются промежуточные признаки и симптомы (между теми, что наблюдаются при кретинизме и теми, что возникают у взрослых с гипотиреозом). У взрослых микседема может протекать бессимптомно, первые клинические проявления могут появиться через годы после начала заболевания.

Клинические признаки микседемы — снижение физической и умственной активности. Начальные симптомы — общая слабость, апатия и интеллектуальная заторможенность — на ранних стадиях заболевания напоминают депрессию. Речь и интеллектуальная деятельность замедляются. Пациенты с микседемой апатичны, не переносят холода и часто страдают избыточной массой тела. Снижение активности симпатической нервной системы приводит к запорам и уменьшению потоотделения. Кожа у таких пациентов холодная и бледная вследствие снижения кровотока. Уменьшение сердечного выброса приводит к одышке и снижению толерантности к физическим нагрузкам — частым жалобам лиц с гипотиреозом. Гормоны щитовидной железы регулируют транскрипцию некоторых генов сарколеммы, таких как кальциевые аденозинтрифосфатазы (АТФазы), кодирующих синтез продуктов, важных для поддержания эффективного сердечного выброса. Кроме того, гипотиреоз стимулирует атерогенность, повышая уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что, вероятно, отражается в увеличении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне микседемы. При гистологическом исследовании отмечается накопление компонентов межклеточного вещества, таких как гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота, в коже, подкожной жировой клетчатке и многих внутренних органах. Это приводит к развитию плотного отека, расширению и укрупнению черт лица, увеличению языка и снижению тембра голоса.

Лабораторные исследования играют жизненно важную роль в диагностике гипотиреоза, поскольку его симптомы имеют неспецифический характер. На наличие гипотиреоза следует обследовать пациентов с необъяснимым увеличением массы тела или гиперхолестеринемией. Самым чувствительным скрининговым тестом при гипотиреозе является определение уровня TSH в сыворотке крови. Уровень этого гормона повышается при первичном гипотиреозе (в результате нарушения регуляции синтеза TRH в гипоталамусе и TSH в гипофизе по принципу отрицательной обратной связи) и не повышается при вторичном гипотиреозе (возникшем в результате первичных заболеваний гипоталамуса или гипофиза). Уровень T_4 снижен у пациентов с гипотиреозом любого происхождения.

Тиреоидит

Тиреоидит, или *воспаление щитовидной железы*, — это обширная и разнородная группа заболеваний, характеризующихся различными формами воспаления щитовидной железы. Это могут быть острые воспаления щитовидной железы, сопровождающиеся сильной болью (например, инфекционный тиреоидит, подострый гранулематозный тиреоидит), а также нарушения с минимальным воспалением, проявляющимся преиму-

щественно нарушением функции щитовидной железы (подострый лимфоцитарный тиреоидит, фиброзный тиреоидит, или тиреоидит Риделя).

Инфекционный тиреоидит может быть как острым, так и хроническим. Возбудитель острого инфекционного тиреоидита может попасть в щитовидную железу гематогенным путем или напрямую, например через фистулу из грушевидного кармана гортани. Другие возбудители, включая микобактерии, грибы и пневмоцисты, вызывают преимущественно хроническую инфекцию, которая часто развивается у пациентов с иммунодефицитом. Независимо от причины воспаление щитовидной железы может проявляться внезапной болью в области шеи и болезненностью при пальпации в области щитовидной железы, а также лихорадкой, ознобом и другими признаками инфекционного процесса. Инфекционный тиреоидит может разрешиться самопроизвольно или после этиотропной лекарственной терапии. Функция щитовидной железы обычно практически не страдает, последствия перенесенного воспаления минимальны, за исключением мелких очагов фиброза.

Обсудим наиболее распространенные и клинически значимые типы тиреоидита: (1) тиреоидит Хашимото; (2) подострый гранулематозный тиреоидит; (3) подострый лимфоцитарный тиреоидит.

ТИРЕОИДИТ ХАШИМОТО

Тиреоидит Хашимото является самой частой причиной гипотиреоза в неэндемичных по дефициту йода регионах мира. Название заболевания происходит от имени ученого, описавшего в 1912 г. пациентов с зобом и выраженной лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы (*лимфоматозной струмой*) [10]. Тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса (*см.* далее) представляют собой два самых частых аутоиммунных заболевания щитовидной железы.

Тиреоидит Хашимото характеризуется постепенным развитием недостаточности функции щитовидной железы вследствие ее аутоиммунного разрушения. Это заболевание чаще наблюдается в возрасте 45–65 лет. Соотношение женщин и мужчин составляет 10–20 : 1. Тиреоидит Хашимото может развиться и в детском возрасте, проявляясь неэндемическим зобом.

Для тиреоидита Хашимото характерны четкие генетические нарушения, что подтверждается высокой (≈ 40%) конкордантностью заболевания у монозиготных близнецов, а также наличием циркулирующих антитиреоидных антител в крови ≈ 50% бессимптомных сибсов пациентов с тиреоидитом Хашимото.

Повышенная предрасположенность к тиреоидиту Хашимото связана с полиморфизмами многочисленных генов, регулирующих иммунный ответ. Самым значимым является полиморфизм гена *CTLA4*, ассоциированного с Т-лимфоцитами цитотоксического антигена 4 [11]. Белок CTLA4 является отрицательным регулятором Т-клеточного ответа, поэтому неудивительно, что полиморфизмы гена *CTLA4*, приводящие к снижению уровня белка или нарушению его функции, ассоциируются со склонностью к аутоиммунным заболеваниям. Другим генетическим фактором, определяющим предрасположенность к развитию тиреоидита Хашимото, является функциональный полиморфизм гена *PTPN22* (белка тирозинфосфатаза-22), кодирующего синтез лимфоидной тирозинфосфатазы, которая, вероятно, тоже подавляет функцию Т-клеток [12]. Предрасположенность к другим аутоиммунным заболеваниям, например СД типа I (*см.* далее), также связана с полиморфизмами *CTLA4* и *PTPN22*.

Патогенез. Тиреоидит Хашимото возникает в результате нарушения толерантности к аутоантигенам щитовидной железы. У большинства пациентов с этим тиреоидитом в крови присутствуют циркулирующие аутоантитела к тиреоглобулину и тиреоидпероксидазе. Начальные события, приводящие к нарушению иммунной толерантности у пациентов с тиреоидитом Хашимото, не вполне ясны, предполагают, что это могут быть нарушения работы регуляторных Т-клеток [13] или контакт с обычно изолированными антигенами щитовидной железы (*см.* главу 6). Запуск аутоиммунного процесса в щитовидной железе сопровождается прогрессирующим уменьшением количества тиреоцитов вследствие апоптоза, а также замещением паренхимы щитовидной железы инфильтратом из мононуклеарных клеток и фиброзной тканью. К гибели клеток щитовидной железы приводит (рис. 24.10):

- *воздействие цитотоксических Т-клеток CD8+* на тиреоциты;
- *воздействие цитокинов*. Чрезмерная активация Т-клеток становится причиной выработки в щитовидной железе T_H1-клеток — провоспалительных цитокинов, например интерферона (INF) γ, что приводит к активации макрофагов и повреждению фолликулов;
- *антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность*, которая сопровождается связыванием антитиреоидных антител (антитиреоглобулиновых и антитиреоидпероксидазных) (*см.* главу 6).

Морфология. Щитовидная железа часто диффузно увеличена, хотя в некоторых наблюдениях увеличение может быть очаговым. Капсула щитовидной железы в процесс не вовлекается, и железа четко отграничена от прилегающих структур. Поверхность разреза бледная, желто-коричневого цвета, плотная и узловатая. При микроскопическом исследовании в паренхиме железы выявляются многочисленные крупные мононуклеарные воспалительные инфильтраты из малых лимфоцитов и плазматических клеток и хорошо сформированные *герминативные центры* (рис. 24.11). Фолликулы щитовидной железы атрофичны, а во многих участках выстланы эпителиальными клетками с хорошо выраженной эозинофильной зернистой цитоплазмой, называемыми *клетками Гюртле*. Эти клетки появляются в результате метаплазии кубического фолликулярного эпителия в ответ на повреждение. В препаратах, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии, наличие клеток Гюртле в сочетании с гетерогенной популяцией лимфоцитов является характерным признаком тиреоидита Хашимото. При *классическом тиреоидите Хашимото* отмечается увеличение объема интерстициальной соединительной ткани, *фиброзный*

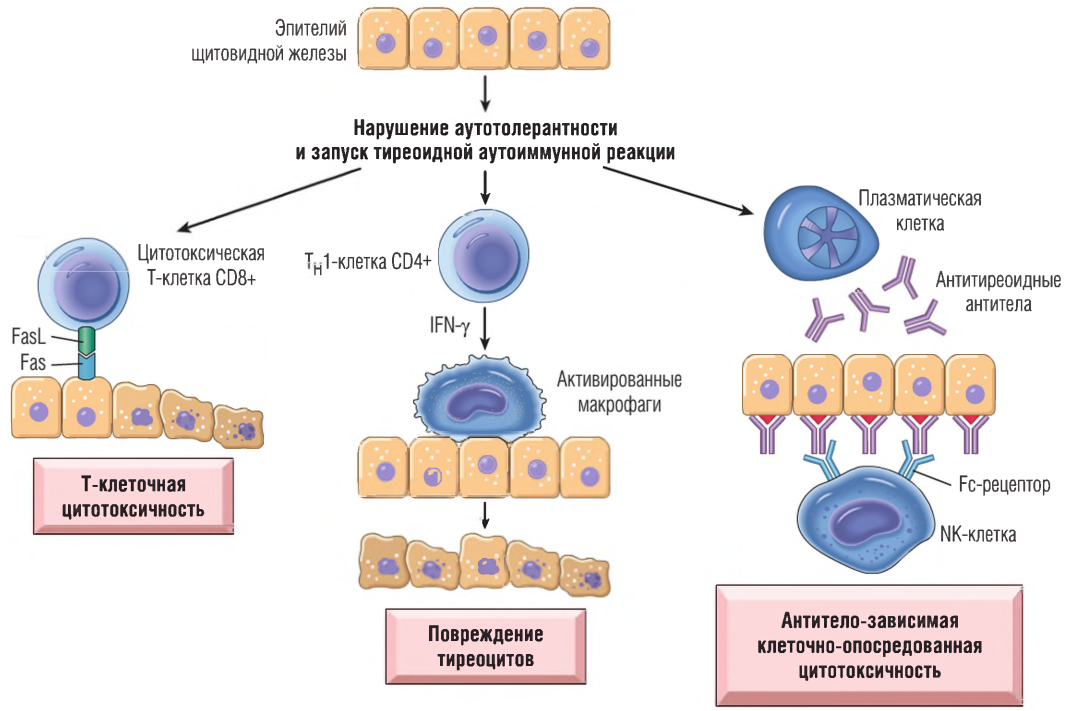


РИС. 24.10 Патогенез тиреоидита Хашимото. Нарушение периферической толерантности к аутоантигенам щитовидной железы приводит к прогрессирующему аутоиммунному разрушению тиреоцитов вследствие инфильтрации ткани железы цитотоксическими Т-лимфоцитами, выделяющими цитокины, или антитело-зависимой цитотоксичности. FasL — Fas-лиганд; IFN — интерферон; NK-клетки — естественные клетки-киллеры; T_H — хелперные Т-клетки.

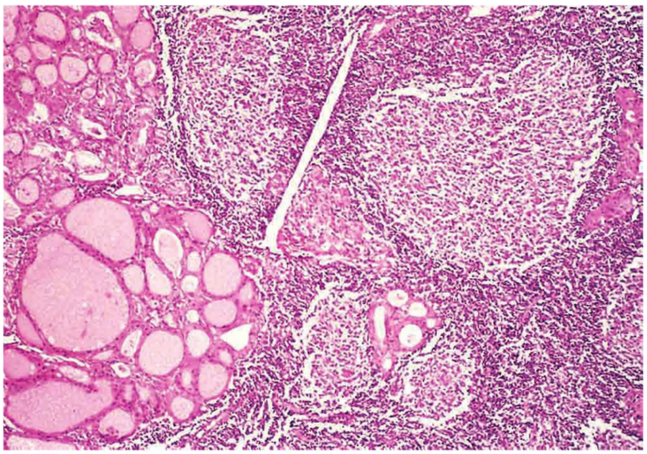


РИС. 24.11 Тиреоидит Хашимото. Паренхима щитовидной железы содержит плотный лимфоцитарный инфильтрат с герминативными центрами. Также видны остаточные фолликулы щитовидной железы, выстланные клетками Гюртле.

вариант этого заболевания характеризуется выраженной атрофией фолликулов щитовидной железы и наличием плотной келоидоподобной фиброзной ткани из крупных пучков коллагеновых волокон без клеток, окружающей остатки ткани щитовидной железы. В отличие от тиреоидита Риделя (*см.* далее) фиброз не распространяется за пределы капсулы щитовидной железы. В сохранной паренхиме щитовидной железы определяются признаки *хронического лимфоцитарного тиреоидита*.

Клинические признаки. Тиреоидит Хашимото, чаще всего наблюдаемый у женщин среднего возраста, проявляется безболезненным увеличением щитовидной железы и гипотиреозом некоторой степени. Увеличение железы обычно симметричное и диффузное, но в некоторых случаях может быть очаговым, вызывая подозрение на наличие опухоли. При классическом течении заболевания гипотиреоз развивается постепенно. В некоторых наблюдениях ему предшествовал транзиторный тиреотоксикоз, вызванный разрушением фолликулов щитовидной железы с высвобождением тиреоидных гормонов (так называемый *хашитоксикоз*). Во время этой фазы повышаются уровни свободных T_4 и T_3, а накопление радиоактивного йода и уровень TSH снижаются. При гипотиреозе уровни T_4 и T_3 резко снижаются, что сопровождается компенсаторным повышением уровня TSH. Лица с тиреоидитом Хашимото имеют повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний с вовлечением как эндокринных органов (СД типа I, аутоиммунное воспаление надпочечников), так и других органов (системная красная волчанка, миастения и синдром Шегрена; *см.* главу 6). У таких больных также повышен риск развития В-клеточных неходжкинских лимфом, особенно MALT-лимфом (*см.* главу 13). Взаимосвязь между болезнью Хашимото и раком щитовидной железы до сих пор остается предметом дискуссий. Результаты некоторых морфологических и молекулярных исследований позволяют говорить о предрасположенности к папиллярной карциноме щитовидной железы.

ПОДОСТРЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый гранулематозный тиреоидит, или *тиреоидит де Кервена*, наблюдается гораздо реже, чем тиреоидит Хашимото. Заболевание обычно возникает в возрасте 40–50 лет, значительно чаще — у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 4 : 1).

Патогенез. Предполагается, что развитие подострого гранулематозного тиреоидита запускает вирусная инфекция. У большинства пациентов в анамнезе есть указание на инфекцию верхних отделов дыхательных путей, предшествующую началу тиреоидита. Заболевание характеризуется выраженной сезонностью с пиком заболеваемости в летний период. Описаны групповые наблюдения подострого гранулематозного тиреоидита, связанные с вирусом Коксаки, эпидемическим паротитом, корью, аденовирусом и другими вирусными заболеваниями. Согласно одной из гипотез, причиной заболевания является вирусный или тиреоидный антиген, образующийся при вирус-индуцированном повреждении тканей организма. Этот антиген активирует цитотоксические Т-лимфоциты, которые повреждают фолликулярные клетки щитовидной железы. В отличие от аутоиммунного заболевания щитовидной железы, иммунный ответ при подостром гранулематозном тиреоидите является вирус-индуцированным и не самоподдерживающимся.

Морфология. Щитовидная железа плотная, увеличена с одной или с обеих сторон, капсула не изменена. Может быть слабое сращение железы с прилегающими тканями. На разрезе пораженные участки плотные, желтовато-белого цвета и выделяются на фоне нормальной (коричневого цвета) ткани щитовидной железы. Гистологические изменения носят очаговый характер и зависят от стадии заболевания. В ранней фазе активного воспаления единичные фолликулы могут полностью разрушаться и замещаться нейтрофилами с формированием микроабсцессов. Позднее появляются типичные признаки в виде скоплений лимфоцитов, активных макрофагов и плазматических клеток вокруг спавшихся и поврежденных фолликулов щитовидной железы. Многоядерные гигантские клетки окружают свободно лежащие «озера» коллоида (рис. 24.12), формируя гранулемы, дающие название процессу (*гранулематозный тиреоидит*). На поздних стадиях заболевания очаги повреждения паренхимы могут замещаться хроническими воспалительными инфильтратами и фиброзной тканью. В пределах одной железы иногда определяются различные гистологические стадии заболевания, позволяя предположить, что повреждение имеет волнообразный характер.

Клинические признаки. Подострый гранулематозный тиреоидит является самой частой причиной боли в щитовидной железе. При этом обнаруживается увеличение щитовидной железы различной степени выраженности. Воспаление железы и гипертиреоз носят транзиторный характер и обычно спонтанно исчезают через 2–6 нед после начала заболевания, даже если пациент не получал терапию. Практически у всех пациентов во время острой фазы отмечаются высокие уровни T_4 и T_3 и низкий уровень TSH в сыворотке

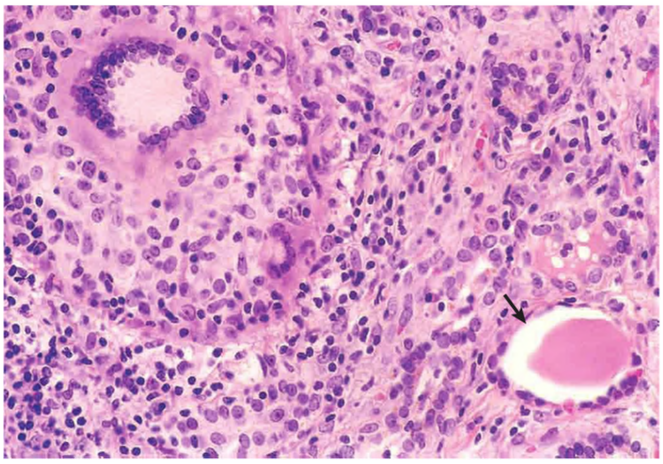


РИС. 24.12 Подострый гранулематозный тиреоидит. Паренхима щитовидной железы с хронической воспалительной инфильтрацией и многоядерными гигантскими клетками. Виден заполненный коллоидом фолликул (*стрелка*).

крови. Однако в отличие от гипертиреоза, например, при болезни Грейвса накопление радиоактивного йода железой снижено. После выздоровления, обычно через 6–8 нед, функция щитовидной железы становится нормальной.

ПОДОСТРЫЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый лимфоцитарный тиреоидит, который также называют *безболевым тиреоидитом*, обычно проявляется умеренно выраженным гипертиреозом и/или увеличением железы. Болезнь может развиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у лиц среднего возраста, преимущественно у женщин. Патологический процесс, похожий на безболевой тиреоидит, может развиться у 5% женщин в послеродовом периоде (*послеродовой тиреоидит*). Подострый лимфоцитарный тиреоидит и послеродовый тиреоидит являются вариантами тиреоидита Хашимото, поскольку большинство пациентов имеют антитиреоидпероксидазные антитела или отягощенный семейный анамнез по другим аутоиммунным заболеваниям. В ≈ 35% случаев со временем развивается явный гипотиреоз, а гистологические изменения в щитовидной железе напоминают таковые при тиреоидите Хашимото (*см.* ранее).

Морфология. При макроскопическом исследовании щитовидная железа имеет нормальный вид, за исключением умеренного симметричного увеличения. Самыми специфическими гистологическими признаками являются лимфоцитарная инфильтрация паренхимы щитовидной железы с гиперплазированными герминативными центрами, а также очаговые разрывы и коллапс фолликулов. Однако, в отличие от тиреоидита Хашимото, фиброз и метаплазия из клеток Гюртле выражены слабо.

Клинические признаки. У лица с подострым лимфоцитарным тиреоидитом отмечается безболезненное увеличение щитовидной железы, либо транзиторный

явный гипертиреоз, либо сочетание этих признаков. У некоторых пациентов переход от гипертиреоза к гипотиреозу происходит уже до выздоровления. Подавляющее большинство (≈ 80%) лиц с послеродовым тиреоидитом в течение года переходят в эутиреоидное состояние. Послеродовой тиреоидит клинически напоминает болезнь Грейвса, заболеваемость которой также повышается во время беременности. Однако при послеродовом тиреоидите отсутствуют инфильтративная офтальмопатия и другие проявления болезни Грейвса (*см.* далее). Как было отмечено, у ≈ 35% пациентов в течение 10 лет после начала заболевания развивается явный гипотиреоз.

Тиреоидит Риделя — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным фиброзом щитовидной железы и прилегающих органов шеи. Твердое и неподвижное образование в области щитовидной железы клинически сходно с карциномой щитовидной железы. Тиреоидит Риделя может сочетаться с идиопатическим фиброзом другой локализации, например с фиброзом забрюшинного пространства. Наличие циркулирующих антитиреоидных антител у большинства пациентов позволяет предполагать аутоиммунную природу заболевания.

Болезнь Грейвса

В 1835 г. Грейвс впервые описал заболевание, которое проявляется «выраженным и длительным сердцебиением у женщин» и сопровождается увеличением щитовидной железы [14]. Болезнь Грейвса — самая частая причина эндогенного гипертиреоза и характеризуется *триадой симптомов*:

- *гипертиреозом* вследствие диффузного гиперфункционального увеличения щитовидной железы;
- инфильтративной *офтальмопатией* с развитием экзофтальма;
- очаговой инфильтративной *дерматопатией*, которую иногда называют *претибиальной микседемой* и наблюдают у небольшого количества пациентов.

Пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет. Женщины болеют в 10 раз чаще мужчин. В США болезнью Грейвса страдают 1,5–2% женщин. Как было отмечено, болезнь Грейвса (*гипертиреоз*) и тиреоидит Хашимото (*гипотиреоз*) являются аутоиммунными заболеваниями одного органа — щитовидной железы, хотя и с абсолютно противоположными проявлениями, поэтому неудивительно, что имеют общие механизмы развития. Как и при тиреоидите Хашимото, генетические факторы играют важную роль в развитии болезни Грейвса: конкордантность среди монозиготных близнецов достигает 30–40%, тогда как у дизиготных близнецов она не превышает 5%. Как и при тиреоидите Хашимото, генетическая предрасположенность к болезни Грейвса обусловлена полиморфизмами в иммунофункциональных генах, подобно генам *CTLA4* и *PTPN22*, и связана с аллелем HLA-DR3 [15].

Патогенез. Болезнь Грейвса характеризуется нарушением толерантности к тиреоидным аутоантигенам, прежде всего к рецептору TSH. В результате вырабатываются следующие аутоантитела:

- *тиреоидстимулирующий иммуноглобулин*. Эти антитела класса G связываются с рецептором TSH и имитируют его эффекты, стимулируя аденилатциклазу и увеличивая синтез и выделение тиреоидных гормонов. Практически все пациенты с болезнью Грейвса имеют значимо повышенный титр этих аутоантител. Тиреоидстимулирующий Ig относительно специфичен для болезни Грейвса, в отличие от антител к тиреоглобулину и тиреоидпероксидазе;
- *иммуноглобулин, стимулирующий рост щитовидной железы*. Этот Ig, также действующий на рецептор TSH, стимулирует рост щитовидной железы и влияет на пролиферацию фолликулярного эпителия щитовидной железы;
- *ингибирующие TSH-связывающие иммуноглобулины*. Эти антитела, направленные против рецептора TSH, препятствуют нормальному связыванию TSH с рецептором в эпителиальных клетках щитовидной железы. Некоторые формы ингибирующих TSH-связывающих Ig имитируют эффекты TSH, что стимулирует активность эпителиальных клеток щитовидной железы, тогда как другие формы ингибирующих TSH-связывающих Ig могут действительно подавлять функцию тиреоцитов. Нередко в сыворотке крови у одного и того же пациента обнаруживаются и стимулирующие, и ингибирующие Ig, что объясняет эпизоды гипотиреоза у некоторых пациентов с болезнью Грейвса.

Ключевая роль антител к рецептору TSH в патогенезе гипертиреоза подтверждается и в экспериментах на животных моделях болезни Грейвса. Иммунизация мышей рецептором TSH приводит к образованию антител, которые стимулируют щитовидную железу, вызывают ее увеличение и лимфоцитарную инфильтрацию и повышение уровня тироксина, а у некоторых мышей — офтальмологические симптомы, напоминающие офтальмопатию Грейвса.

Аутоиммунитет играет важную роль в развитии *инфильтративной офтальмопатии*, которая наблюдается при болезни Грейвса. При офтальмопатии Грейвса объем ретроорбитальной соединительной ткани и мышц глазного яблока увеличивается в результате нескольких причин: (1) выраженной инфильтрации ретроорбитального пространства мононуклеарными клетками, в основном Т-лимфоцитами; (2) воспалительного отека и набухания мышц глазного яблока; (3) накопления компонентов внеклеточного вещества, например гидрофильных гликозаминогликанов — гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата; (4) увеличения количества адипоцитов (*жировая инфильтрация*). Эти изменения смещают глазное яблоко кпереди и могут нарушать функцию мышц глазного яблока. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что *глазничные преадипоцитарные фибробласты* экспрес-

сируют рецептор TSH и поэтому становятся мишенью для аутоиммунного воздействия. Т-лимфоциты, действующие против этих фибробластов, секретируют цитокины, которые стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез компонентов внеклеточного вещества (гликозаминогликанов), а также увеличивают экспрессию рецептора TSH, тем самым поддерживая постоянный иммунный ответ. Результатом являются прогрессирующая воспалительная инфильтрация ретроорбитального пространства и офтальмопатия.

Морфология. Щитовидная железа обычно симметрично увеличена вследствие диффузной гипертрофии и гиперплазии фолликулярного эпителия (рис. 24.13А). Нередко масса железы превышает 80 г. На разрезе паренхима щитовидной железы мягкая, мясистая и напоминает мышечную ткань. В отсутствие лечения фолликулярные клетки при гистологическом исследовании высокие и расположены теснее, чем обычно. Такое тесное расположение клеток часто приводит к формированию небольших сосочков, которые выступают в просвет фолликула и оттесняют коллоид, а иногда заполняют собой просвет фолликула. Коллоид в просвете фолликулов бледный, с фестончатым рисунком по периферии (*см.* рис. 24.13Б). В этих сосочках отсутствует фиброваскулярный стержень, в отличие от сосочков при папиллярной карциноме (*см.* далее). В интерстиции определяются лимфоидные инфильтраты, содержащие в основном Т-лимфоциты, немногочисленные В-лимфоциты и зрелые плазматические клетки; часто наблюдаются герминативные центры.

Дооперационная терапия болезни Грейвса изменяет морфологию щитовидной железы. Дооперационное введение йода приводит к инволюции эпителия и накоплению коллоида вследствие подавления секреции Ig. Лечение антитиреоидным препаратом пропилтиоурацилом усиливает гипертрофию и гиперплазию эпителия в результате стимуляции секреции TSH. Таким образом, оценить активность процесса у пациентов с дооперационным лечением гистологически невозможно.

Изменения происходят и в других органах и тканях, в частности наблюдаются генерализованная гиперплазия лимфоидной ткани. Возможна гипертрофия сердца, а в миокарде могут быть признаки ишемического повреждения, особенно у пациентов с предшествующим поражением коронарных артерий. У пациентов с офтальмопатией ткани глазницы отекают из-за наличия в них гидрофильных мукополисахаридов. Кроме того, отмечаются лимфоцитарная инфильтрация и фиброз. Мышцы глазного яблока, изначально отечные, на поздних стадиях заболевания могут подвергаться фиброзу. Дерматопатия характеризуется утолщением дермы в результате лимфоцитарной инфильтрации и отложения гликозаминогликанов.

Клинические признаки. Симптомы болезни Грейвса включают изменения, обусловленные тиреотоксикозом, а также специфические для болезни Грейвса признаки: диффузную гиперплазию щитовидной железы, офтальмопатию и дерматопатию. Степень выраженности тиреотоксикоза варьирует, иногда он менее выражен, чем другие проявления заболевания. Всегда присутствует диффузная гиперплазия щитовидной железы, которая может сопровождаться значительным увеличением кровотока через гиперактивную ткань железы, часто вызывая появление аускультативного феномена «шума». С гиперактивностью симпатической нервной системы связаны характерные широко открытые глазные щели и пристальный взгляд, а также редкое мигание. Офтальмопатия Грейвса приводит к экзофтальму (аномальному выпячиванию глазного яблока), при этом мышцы глазного яблока часто ослаблены. Экзофтальм может сохраняться или даже прогрессировать, несмотря на успешное лечение тиреотоксикоза, иногда приводя к повреждению роговицы. Инфильтративная дерматопатия (*ограниченная микседема*) наблюдается у небольшого количества пациентов и чаще всего локализуется в области голеней, где проявляется в виде утолщения и уплотнения дермы. Иногда у пациентов спонтанно развивается гипофункция щитовидной железы. У заболевших увеличивается риск развития других аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки, пернициозной анемии, СД типа I и болезни Аддисона.

При болезни Грейвса повышаются уровни свободных T_4 и T_3 и снижается уровень TSH. Стимуляция

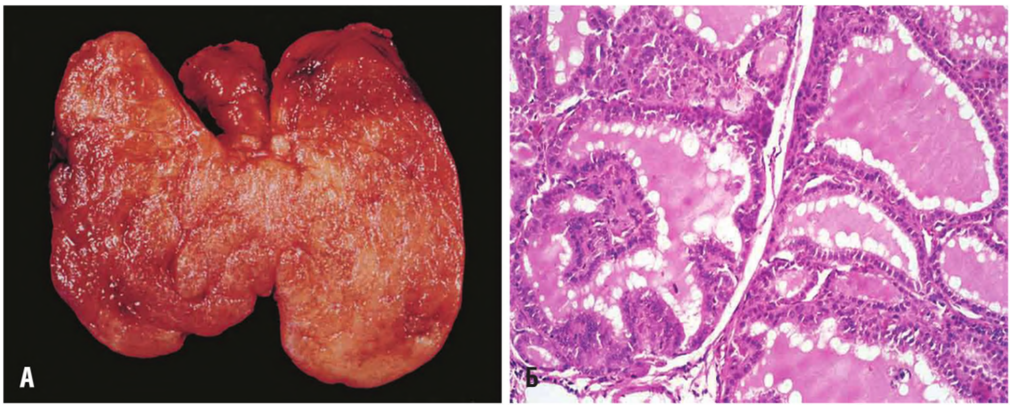


РИС. 24.13 Болезнь Грейвса. **(А)** Диффузное симметричное увеличение щитовидной железы, красная мясистая паренхима (сравните с рис. 24.15). **(Б)** Диффузная гипертрофия и гиперплазия ткани щитовидной железы. Фолликулы выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Скопления тесно прилегающих друг к другу крупных эпителиальных клеток выступают в просвет фолликулов. Эти клетки активно резорбируют коллоид в центре фолликула, что приводит к фестончатости на периферии коллоида [Lloyd RV et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002 — А].

фолликулов щитовидной железы тиреоидстимулирующими Ig ведет к диффузному накоплению радиоактивного йода в щитовидной железе, что видно при тиреорадиометрии.

Для лечения болезни Грейвса используют β-блокаторы, действие которых направлено на симптомы, обусловленные повышенной активностью симпатической нервной системы (тахикардия, сердцебиение, тремор и тревога), а также терапевтические методы, направленные на снижение синтеза гормонов щитовидной железы: введение тионамидов (например, пропилтиоурацила), использование радиоактивного йода и хирургическое вмешательство.

Диффузный и многоузловой зоб

Увеличение щитовидной железы, или *зоб*, — самое частое проявление заболевания этой железы. Диффузный и многоузловой зоб отражает нарушение синтеза тиреоидных гормонов, что обычно связано с дефицитом йода в продуктах питания и воде. Нарушение синтеза гормонов щитовидной железы приводит к компенсаторному повышению уровня TSH в сыворотке крови, что, в свою очередь, обусловливает гипертрофию и гиперплазию фолликулярных клеток щитовидной железы и, соответственно, увеличение щитовидной железы. Компенсаторное увеличение объема функционально-активной паренхимы щитовидной железы способно компенсировать недостаток гормонов, обеспечивая тем самым эутиреоидное состояние у большинства лиц. Если причина нарушения синтеза гормонов достаточно серьезна (например, врожденное нарушение биосинтеза или эндемический дефицит йода), компенсаторный ответ может быть недостаточным, что приводит к развитию *зобного гипотиреоза*. Степень увеличения щитовидной железы пропорциональна уровню и длительности гормональной недостаточности.

ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный нетоксический (простой) зоб сопровождается увеличением всей железы без формирования узлов. Поскольку увеличенные фолликулы заполнены коллоидом, для обозначения этого состояния также используют термин «коллоидный зоб». Заболевание бывает эндемическим и спорадическим.

Эндемический зоб развивается у жителей тех регионов, где соль, вода и продукты содержат недостаточно йода. Термин «эндемический зоб» используют в ситуации, когда зоб выявляется более чем у 10% жителей конкретного региона. Это состояние особенно распространено в горной местности, включая горные районы Анд и Гималаев, где дефицит йода широко распространен. Дефицит йода приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов и компенсаторному увеличению уровня TSH, способствующего гипертрофии и гиперплазии фолликулярных клеток и увеличению щитовидной железы. При увеличении количества йода в рационе частота и тяжесть эндемического зоба значительно снижаются, хотя ≈ 200 млн людей во всем мире продолжают оставаться в зоне риска тяжелого дефицита йода. Вариабельность распространенности эндемического зоба в регионах со сходным уровнем дефицита йода указывает на влияние других факторов, в частности продуктов питания, которые в определенной степени влияют на синтез тиреоидных гормонов (*зобогенные продукты питания*). Например, регулярное употребление в пищу овощей из семейства крестоцветных (белокочанной, цветной, брюссельской капусты и репы) может привести к образованию зоба.

Спорадический зоб наблюдается реже, чем эндемический, значительно преобладает среди женщин, а пик заболеваемости приходится на период полового созревания или молодой возраст. Причинами спорадического зоба являются некоторые состояния, в т.ч. прием веществ, нарушающих синтез тиреоидных гормонов. Причиной спорадического зоба могут быть наследственные нарушения ферментных систем, передающиеся по аутосомно-рецессивному пути и также нарушающие метаболизм щитовидной железы (дисморфогенетический зоб; *см.* ранее). Однако в большинстве случаев причина спорадического зоба остается неизвестной.

Морфология. В течении диффузного нетоксического зоба различают две фазы: *гиперпластическую* и *коллоидной инволюции*. В гиперпластической фазе щитовидная железа увеличена диффузно и симметрично (увеличение обычно умеренное, масса щитовидной железы редко превышает 100–150 г). Фолликулы выстланы тесно прилегающими друг к другу цилиндрическими клетками, которые могут формировать выпячивания, сходные с таковыми при болезни Грейвса. Накопление коллоида происходит неравномерно: некоторые фолликулы растянуты сильно, другие — остаются небольшими. Если в дальнейшем содержание йода в пище увеличивается или снижается потребность в тиреоидных гормонах, фолликулярный эпителий подвергается инволюции с образованием богатой коллоидом железы (*коллоидный зоб*). В таких случаях поверхность разреза щитовидной железы обычно коричневого цвета, стекловидная и полупрозрачная. При гистологическом исследовании фолликулярный эпителий уплощенный или кубический, а объем коллоида увеличен на протяжении всего периода инволюции.

Клинические признаки. Как указано ранее, подавляющее большинство лиц с диффузным зобом находятся в эутиреоидном состоянии, поэтому клинические проявления заболевания обусловлены в первую очередь масс-эффектом (увеличением щитовидной железы) (рис. 24.14). Несмотря на то что уровни T_3 и T_4 в сыворотке крови остаются нормальными, уровень TSH обычно повышен или находится на верхней границе нормы, как и должно быть у лиц в эутиреоидном состоянии. У детей дисморфогенетический зоб, вызванный врожденным нарушением метаболизма щитовидной железы, может привести к кретинизму.

МНОГОУЗЛОВОЙ ЗОБ

Повторяющиеся эпизоды гиперплазии и инволюции со временем приводят к неравномерному увеличению щитовидной железы — *многоузловому зобу*. Фактиче-

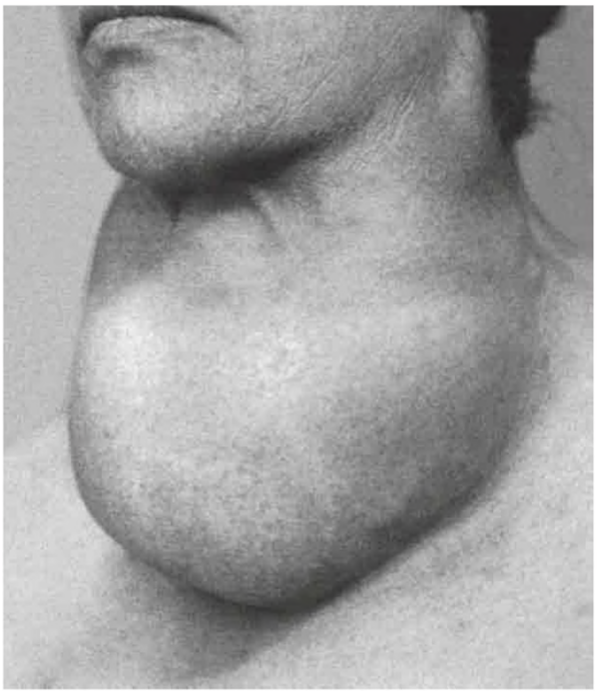


РИС. 24.14 Женщина, 52 года, с гигантским коллоидным зобом и симптомами сдавления [Lloyd RV et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002].

ски любой длительно существующий диффузный зоб трансформируется в многоузловой зоб. При многоузловом зобе увеличение щитовидной железы более выражено, и такой зоб чаще ошибочно принимают за опухоль. Многоузловой зоб может так же, как и диффузный, быть спорадическим и эндемическим, имеет аналогичное распределение среди женщин и мужчин, а также, вероятно, такое же происхождение, однако наблюдается у лиц старшего возраста, т.к. является поздним осложнением.

Считается, что многоузловой зоб формируется из-за того, что фолликулярные клетки по-разному отвечают на внешние раздражители, в частности тропные гормоны. Если некоторые фолликулярные клетки в ответ на стимуляцию начинают активно расти (что вызвано, вероятно, наследственными нарушениями, сходными с таковыми при аденомах), то формируется клон пролиферирующих клеток. Это может привести к образованию автономных узлов, т.е. продолжающих расти автономно, без внешних воздействий. Согласно этой гипотезе, в пределах одного многоузлового зоба сосуществуют как поликлональные, так и моноклональные узлы, при этом причиной такого зоба служат предположительно приобретенные генетические нарушения, влияющие на рост железы. Неудивительно, что в некоторых автономных узлах щитовидной железы обнаруживаются мутации генов, кодирующих белки сигнального пути TSH, приводящие к его нерегулируемой активации (эти мутации обсуждены в разделе «Аденомы щитовидной железы»). Неравномерная гиперплазия фолликулов, образование новых фолликулов и неравномерное накопление коллоида приводят к перерастяжению ткани железы с разрывом фолликулов и сосудов, кровоизлияниями, рубцеванием и иногда с отложением солей кальция. Именно рубцевание является причиной формирования узлов и усиления рисунка стромальной сети щитовидной железы.

Морфология. Многоузловой зоб проявляется дольчатым и асимметричным увеличением щитовидной железы, масса которой может достигать 2000 г. Иногда одна доля щитовидной железы увеличивается больше другой, тогда происходит боковое сдавление срединных структур шеи (трахеи и пищевода). В других случаях железа растет за грудину и ключицы (так называемый *внутригрудной*, или *скрытый*, *зоб*), причем бóльшая часть железы может располагаться за трахеей или пищеводом. Есть наблюдения, когда один узел настолько большой, что создается впечатление солитарного узла. На разрезе узлы имеют различный размер и содержат разное количество коричневого студенистого коллоида (рис. 24.15А). В старых образованиях есть кровоизлияния, фиброз, кальцификаты и кистозные изменения. Микроскопические признаки: богатые коллоидом фолликулы, выстланные уплощенным неактивным эпителием, участки фолликулярной гиперплазии, а также дегенеративные изменения (*см.* ранее). В отличие от фолликулярных опухолей между гиперпластическими узлами и сдавленной остаточной паренхимой щитовидной железы выраженная капсула отсутствует (*см.* рис. 24.15Б).

Клинические признаки. Основные клинические проявления многоузлового зоба обусловлены масс-эффектом. Помимо явного косметического дефекта в области шеи (наличие крупного объемного образования) зоб может нарушать проходимость дыхательных путей, вызывать дисфагию и сдавливать крупные сосуды шеи и верхних отделов грудной клетки (*синдром верхней полой вены*). Большинство пациентов находятся в эутиреоидном состоянии или имеют субклинический гипертиреоз (определяемый только по снижению уровня TSH), но у некоторых пациентов автономные узлы могут вызывать, помимо длительно существующего зоба, и гипертиреоз (*токсический многоузловой зоб*). Это состояние, известное как *синдром Пламмера*, не сопровождается инфильтративной офтальмопатией и дерматопатией, как при болезни Грейвса. Установлено, что клинически значимые автономные узлы появляются в ≈ 10% наблюдений многоузлового зоба в течение 10 лет. Заболеваемость злокачественными опухолями на фоне длительно существующего многоузлового зоба низкая (< 5%), но не нулевая, поэтому необходима настороженность в отношении злокачественной опухоли этой локализации, если резко изменяются размеры узлов или появляются новые симптомы (например, осиплость голоса). В многоузловом зобе может доминировать один узел (*доминантный узел*), имитируя опухоль щитовидной железы (*см.* далее). При тиреорадиометрии в железе определяется неравномерное накопление радиоактивного йода (иногда с «горячим» автономным узлом) в сочетании с диффузным вовлечением паренхимы, а в многоузловом зобе — сочетание гиперпластических и инволютивных узлов. Тонкоигольная аспирационная биопсия часто, но не

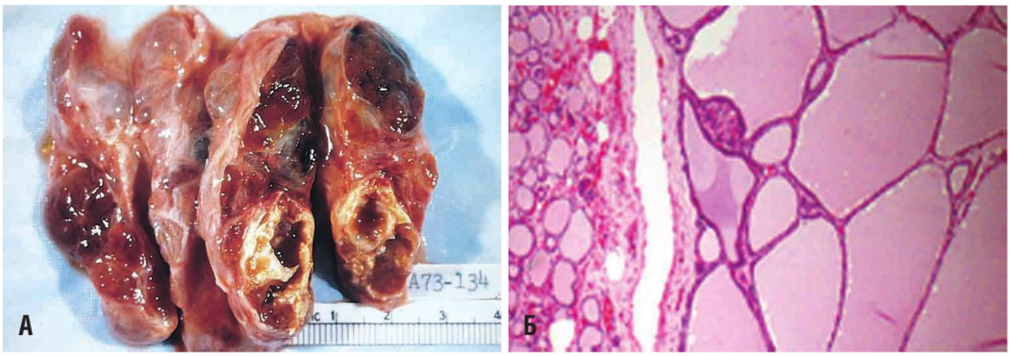


РИС. 24.15 Многоузловой зоб. **(А)** При макроскопическом исследовании видны узлы щитовидной железы с участками фиброза и кистозными изменениями. **(Б)** Гистологическая картина гиперпластического узла, сдавливающего паренхиму щитовидной железы в периферических отделах. Отличительный признак фолликулярных опухолей — хорошо выраженная капсула — отсутствует [предоставлено Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD — Б].

всегда позволяет отличить фолликулярную гиперплазию от фолликулярной карциномы (*см.* далее) [16].

Опухоли щитовидной железы

Солитарный узел щитовидной железы представляет собой четко отграниченное пальпируемое образование в щитовидной железе, в остальном неизмененной. Частота пальпируемых солитарных узлов у взрослого населения США варьирует от 1 до 10%, при этом она значительно выше в областях с эндемическим зобом и увеличивается с возрастом. У женщин солитарные узлы встречаются в ≈ 4 раза чаще.

С клинической точки зрения пациенты с узлами щитовидной железы имеют высокий риск развития опухоли. Большинство солитарных узлов щитовидной железы являются неопухолевыми образованиями (например, доминантный узел в многоузловом зобе, простые кисты или очаги тиреоидита) или доброкачественными опухолями (фолликулярными аденомами). Доброкачественные опухоли щитовидной железы наблюдаются в 10 раз чаще, чем карциномы щитовидной железы. Несмотря на то что менее 1% солитарных узлов щитовидной железы являются злокачественными, в США по-прежнему ежегодно регистрируют до 15 тыс. новых случаев карциномы щитовидной железы. К счастью, большинство таких злокачественных опухолей характеризуются медленным ростом, а 20-летняя выживаемость составляет ≈ 90%. Сделать предположение о природе узла щитовидной железы можно по следующим клиническим критериям:

- *солитарный узел* обычно является опухолевым;
- *узел у молодых пациентов* с большей вероятностью, чем у пожилых, является опухолью;
- *узел у мужчин* с большей вероятностью, чем у женщин, является опухолью;
- *лучевая терапия* в области головы и шеи в анамнезе увеличивает заболеваемость злокачественными опухолями щитовидной железы;
- *функциональные узлы, накапливающие радиоактивный йод* («горячие» узлы при тиреорадиометрии), с большей вероятностью являются доброкачественными, чем злокачественными.

Однако перечисленные признаки играют очень небольшую роль в конкретном наблюдении, и только своевременная диагностика злокачественного образования может спасти жизнь человеку. Морфологическое исследование узла щитовидной железы после тонкоигольной аспирационной биопсии или гистологическое исследование после резекции части железы позволяет сделать окончательный вывод о природе узла.

АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аденомы щитовидной железы представляют собой отдельные одиночные образования из фолликулярного эпителия, поэтому их называют *фолликулярными аденомами*. Клинически фолликулярные аденомы трудно отличить от доминантных узлов при фолликулярной гиперплазии или от редких фолликулярных карцином. Фолликулярные аденомы *не* являются предшественниками карцином. Тем не менее общие генетические нарушения свидетельствуют о возможности развития фолликулярных карцином на фоне предшествующих аденом (*см.* далее).

Большинство аденом являются нефункционирующими, но некоторые аденомы вырабатывают тиреоидные гормоны, что вызывает клинически значимый тиреотоксикоз. Продукция гормонов *функционирующими аденомами* (так называемыми *токсическими аденомами*) не зависит от стимуляции TSH. Это еще один пример автономности щитовидной железы, как и при токсическом многоузловом зобе. Функционирующие аденомы и токсический многоузловой зоб являются результатом генетических нарушений.

Патогенез. Небольшое количество (< 20%) нефункционирующих фолликулярных аденом имеют мутации гена *RAS* (субъединицы PI3K — PIK3CA) [17] или гибридного гена *PAX8-PPARG* [18]. Все эти генетические нарушения присущи и фолликулярной карциноме (*см.* далее раздел «Карцинома щитовидной железы»).

Соматические мутации сигнального пути TSH были обнаружены в функционирующих аденомах и токсическом многоузловом зобе. Мутации гена одного из двух

компонентов этой сигнальной системы — чаще всего гена *TSHR* или $G_{s\alpha}$-белка (*GNAS*) — позволяют фолликулярным клеткам секретировать тиреоидные гормоны независимо от стимуляции TSH. Это вызывает симптомы гипертиреоза и появление «горячего» узла щитовидной железы. В целом мутации сигнального пути TSH присутствуют более чем в 50% токсических узлов щитовидной железы. Необходимо отметить, что мутации генов *TSHR* и *GNAS* редко обнаруживают в фолликулярной карциноме, т.е. функционирующие аденомы и токсический многоузловой зоб не являются предшественниками злокачественных опухолей.

Морфология. Типичная аденома щитовидной железы представляет собой одиночное, округлое, инкапсулированное образование, хорошо отграниченное от окружающей паренхимы щитовидной железы (рис. 24.16А). Фолликулярные аденомы имеют размер в среднем 3 см в диаметре, но некоторые могут быть более крупными (> 10 см). В нефиксированном препарате аденома выступает над поверхностью разреза и сдавливает прилегающую ткань щитовидной железы. Цвет опухоли варьирует от серо-белого до красно-коричневого в зависимости от клеточности аденомы и наличия коллоида. Опухолевые клетки отделены от прилегающей паренхимы четко различимой интактной капсулой. Эти признаки важны при дифференциальной диагностике с многоузловым зобом, на поверхности разреза которого выявляют множественные узлы, даже если у пациента до операции определялся только один узел. В фолликулярных аденомах, особенно в крупных, часто обнаруживают участки кровоизлияний и фиброза, кальцификаты и кистозные изменения, сходные с таковыми в многоузловом зобе.

При микроскопическом исследовании опухолевые клетки часто формируют мономорфные фолликулы, содержащие коллоид (*см.* рис. 24.16Б). Характер роста фолликулов в аденоме обычно резко отличается от такового в прилегающей неопухолевой ткани щитовидной железы. Эпителиальные клетки фолликулярной аденомы характеризуются минимальными изменениями клеточной и ядерной морфологии, а фигуры митоза в их ядрах обнаруживаются редко. При выраженной митотической активности, некрозе или высокой клеточности нужно тщательно исследовать капсулу с целью исключения фолликулярной карциномы. При изменениях ядер необходимо исключить фолликулярный тип папиллярной карциномы (*см.* далее). Иногда в опухолевых клетках наблюдается выраженная эозинофильная цитоплазма (оксифильные изменения, или изменения по типу клеток Гюртле) (рис. 24.17). Клинические проявления фолликулярной аденомы с оксифилией (*аденомы из клеток Гюртле*) не отличаются от таковых при типичной аденоме. Характерным для всех фолликулярных аденом является наличие интактной, хорошо выраженной капсулы, окружающей опухоль. В связи с этим тщательное исследование целостности капсулы очень важно при дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы, которая характеризуется инвазией в капсулу и/или в сосуды (*см.* далее).

Клинические признаки. Большинство фолликулярных аденом — одностороннее безболезненное объемное образование, часто обнаруживаемое во время рутинного физикального обследования. Крупные образования могут вызывать очаговые симптомы, например затрудненное глотание. Нефункционирующие аденомы накапливают меньше радиоактивного йода, чем нормальная паренхима щитовидной железы, поэтому при радиоизотопном сканировании нефункционирующие аденомы обычно имеют вид «холодных» узлов

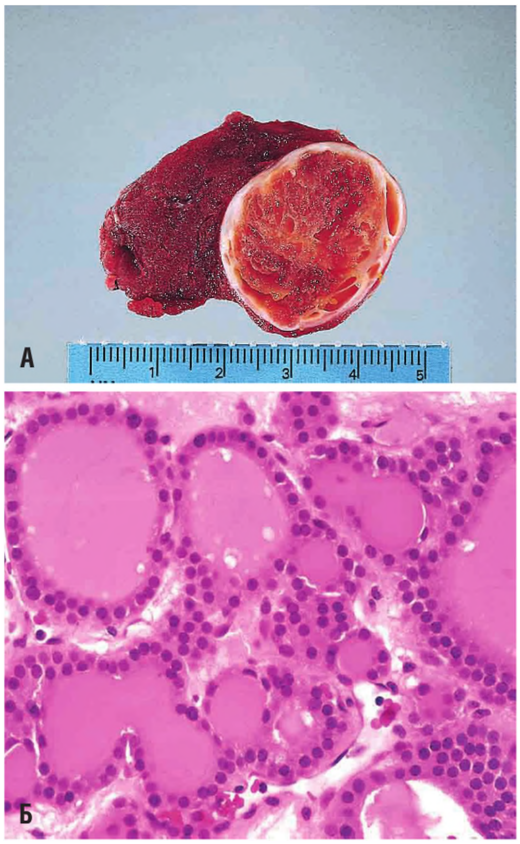


РИС. 24.16 Фолликулярная аденома щитовидной железы. **(А)** Одиночный узел с четкими границами. **(Б)** На микрофотографии видны хорошо дифференцированные фолликулы, похожие на неизмененную паренхиму щитовидной железы.

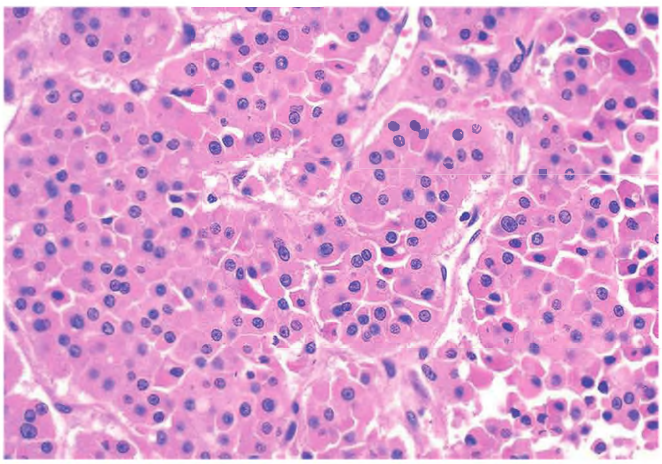


РИС. 24.17 Аденома из клеток Гюртле (оксифильная). При большом увеличении видно, что опухоль состоит из клеток с хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой и среднего размера ядром [предоставлено Dr. Mary Sunday, Duke University, Durham, NC].

по отношению к прилегающей ткани щитовидной железы. Около 10% «холодных» узлов при гистологическом исследовании оказываются злокачественными. Напротив, в «горячих» узлах (функционирующих аденомах) признаки злокачественности наблюдаются редко. Другими методами дооперационного исследования подозрительных аденом являются УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия. Поскольку для исключения фолликулярного рака необходимо исследование целостности капсулы опухоли, окончательный диагноз может быть поставлен только после тщательного гистологического исследования удаленного образования, т.е. подозрительные аденомы щитовидной железы должны быть резецированы. Прогноз при фолликулярных аденомах благоприятный, рецидивы и метастазирование отсутствуют.

КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Карцинома щитовидной железы является относительно редкой опухолью в США (≈ 1,5% всех злокачественных опухолей). Среди пациентов, у которых карциному щитовидной железы диагностировали в молодом и среднем возрасте, преобладают женщины. Опухоли у детей и лиц старшего возраста распределены среди мужчин и женщин почти равномерно. Как правило, карцинома щитовидной железы (за исключением медуллярной карциномы) развивается из фолликулярного эпителия, причем большинство опухолей являются высокодифференцированными.

Основные типы карцином щитовидной железы (в скобках указана относительная частота):

- папиллярная карцинома (> 85%);
- фолликулярная карцинома (5–15%);
- анапластическая карцинома (< 5%);
- медуллярная карцинома (5%).

Поскольку каждый тип карциномы щитовидной железы имеет уникальные клинические и морфологические признаки, каждую из опухолей опишем отдельно, но сначала обсудим патогенез всех типов рака щитовидной железы.

Патогенез

Генетические факторы. В патогенез четырех основных гистологических типов рака щитовидной железы вовлечены различные генетические нарушения. Как было сказано ранее, медуллярная карцинома не развивается из фолликулярного эпителия. Генетические нарушения в трех злокачественных опухолях из фолликулярных клеток затрагивают два основных онкогенных сигнальных пути: (1) путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK); (2) путь PI3K/AKT (рис. 24.18). В нормальных клетках эти пути кратковременно активируются путем связывания растворимых факторов роста с внеклеточными доменами рецептора тирозинкиназ, что приводит к аутофосфорилированию цитоплазматического домена этого рецептора, способствуя внутриклеточной передаче сигнала. При карциноме щитовидной железы, как и при многих других злокачественных опухолях (*см.* главу 7), стимулирующие мутации генов компонентов этих путей приводят к их нерегулируемой активации даже в отсутствие лиганда, таким образом стимулируется канцерогенез [17].

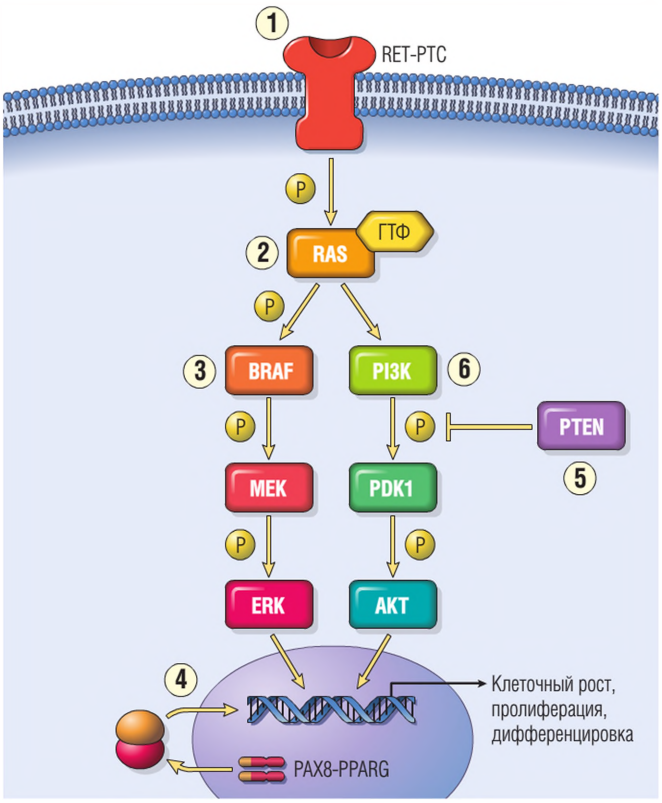


РИС. 24.18 Генетические нарушения при злокачественных опухолях щитовидной железы, происходящих из фолликулярных клеток: (1) папиллярная карцинома (транслокация или инверсия); (2) фолликулярная карцинома и анапластическая карцинома (точечные мутации); (3) папиллярная карцинома (точечные мутации); (4) фолликулярная карцинома (транслокация); (5) фолликулярная карцинома и анапластическая карцинома (точечные мутации); (6) фолликулярная карцинома и анапластическая карцинома (точечные мутации и амплификации). PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

Папиллярная карцинома. Активация сигнального пути MAPK, характерная для большинства наблюдений папиллярной карциномы, может развиться по одному из двух основных механизмов. Первый механизм — перестройка гена *RET* или гена *NTRK1* (нейротропного тирозинкиназного рецептора 1). Оба гена кодируют синтез трансмембранного рецептора тирозинкиназ. Второй механизм — появление активирующих точечных мутаций гена *BRAF*, продуктом которого является промежуточный компонент сигнального пути MAPK (*см.* рис. 24.18).

Ген *RET* локализуется на хромосоме 10q11, а рецептор тирозинкиназы, синтез которого кодирует этот ген, в норме не экспрессируется на фолликулярных клетках щитовидной железы. При папиллярной карциноме парацентрическая инверсия 10-й хромосомы и транслокация 10-й и 17-й хромосом приводят к тому, что тирозинкиназный домен *RET* попадает под контроль транскрипции генов, которые постоянно экспрессиру-

ются в эпителии щитовидной железы. Образующийся в результате гибридный белок RET-PTC присутствует в 20–40% папиллярных карцином щитовидной железы. Описано более 15 гибридных белков, 2 из них — RET-PTC1 и RET-PTC2 — чаще обнаруживаются в спорадических папиллярных карциномах. Частота перестроек генов *RET* и *PTC* значительно выше в папиллярных карциномах, развившихся на фоне радиоактивного облучения. Независимо от частоты мутаций наличие гибридного белка RET-PTC приводит к нерегулируемой постоянной экспрессии тирозинкиназы в фолликулярных клетках щитовидной железы с последующей активацией сигнального пути MAPK.

Аналогично парацентрическая инверсия или транслокация гена *NTRK1* на хромосоме 1q21 присутствует в 5–10% папиллярных карцином щитовидной железы, а образующиеся в результате гибридные белки неконтролируемо экспрессируются в фолликулярных клетках, способствуя активации сигнального пути MAPK или другого онкогенного сигнального пути.

От 35 до 50% папиллярных карцином щитовидной железы имеют активирующие мутации гена *BRAF*, которые чаще всего представлены заменой валина на глутамат в кодоне 600 ($BRAF^{V600E}$) [19]. Мутации гена *BRAF* при папиллярной карциноме ассоциируются с неблагоприятными процессами: метастазированием и распространением опухоли за пределы щитовидной железы. Гистологические варианты папиллярной карциномы отличаются уникальной природой мутаций гена *BRAF* (*см.* далее). Поскольку перестройки генов *RET* и *NTRK1*, а также мутации гена *BRAF* оказывают чрезмерное воздействие на эпителий щитовидной железы (оба механизма приводят к активации сигнального пути MAPK), в каждом наблюдении папиллярной карциномы щитовидной железы есть одно либо другое нарушение, но никогда не бывают оба. Перестройка генов *RET* и *PTC*, а также точечные мутации *BRAF* в фолликулярных аденомах и карциномах не обнаруживаются.

Фолликулярная карцинома. От 35 до 50% фолликулярных карцином щитовидной железы имеют мутации онкогенного сигнального пути PI3K/AKT, приводящие к его неконтролируемой активации. Эта группа фолликулярных карцином включает опухоли с активирующими точечными мутациями генов *RAS* и *PIK3CA*, опухоли с амплификацией *PIK3CA*, а также опухоли с инактивирующими мутациями *PTEN*, гена-супрессора опухолей и отрицательного регулятора этого сигнального пути (*см.* рис. 24.18). Генетические нарушения, приводящие к активации пути PI3K/AKT при фолликулярной карциноме, практически всегда являются взаимоисключающими в связи с их функциональной равнозначностью. Увеличение частоты мутаций *RAS* и *PIK3CA* от фолликулярных аденом к фолликулярным карциномам и затем к анапластическим карциномам (*см.* далее) позволяет предположить общий гистогенез и молекулярный патогенез этих опухолей. Уникальная транслокация t(2;3)(q13;p25) описана в ≈ 50% наблюдений фолликулярной карциномы. Эта транслокация приводит к образованию гибридного гена, построенного из частей гена *PAX8* и гена *PPARG* (рецептора γ, активирующего пролиферацию пероксисом), продуктом которого является ядерный рецептор, участвующий в финальных этапах дифференцировки клеток. Менее 10% фолликулярных аденом имеют гибридный ген *PAX8-PPARG*, отсутствующий в других опухолях щитовидной железы.

Анапластическая карцинома. Эта высокоагрессивная и фатальная опухоль может развиваться *de novo* или, чаще, путем дедифференцировки из высокодифференцированной папиллярной или фолликулярной карциномы. Молекулярные нарушения при анапластической карциноме аналогичны тем, что наблюдаются в высокодифференцированных карциномах (например, мутации *RAS* или *PIK3CA*), однако частота их значительно выше. Это указывает на то, что при наличии этих мутаций в опухоли щитовидной железы возможна ее трансформация [20]. Другие генетические нарушения, например инактивация *p53* или активирующие мутации β-катенина, наблюдаются почти исключительно при анапластических карциномах и тоже могут обусловливать агрессивное поведение опухоли.

Медуллярная карцинома. Наследственная медуллярная карцинома щитовидной железы развивается при синдроме MEN-2 (*см.* далее) и связана с зародышевыми мутациями протоонкогена *RET*, которые приводят к неконтролируемой активации кодируемого им рецептора. Мутации этого гена также обнаруживаются в ≈ 50% наблюдений спорадического медуллярного рака щитовидной железы. Перестройки, вовлекающие ген *RET*, при медуллярной карциноме отсутствуют.

Факторы окружающей среды. Основным фактором, предрасполагающим к развитию рака щитовидной железы, является воздействие ионизирующего излучения, особенно в течение первых 20 лет жизни. Это было подтверждено заметным увеличением заболеваемости папиллярной карциномой щитовидной железы среди детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после катастрофы в Чернобыле в 1986 г. [21]. Дефицит йода в диете ассоциируется с повышенной частотой развития фолликулярной карциномы щитовидной железы.

Папиллярная карцинома

Папиллярная карцинома — самая частая форма рака щитовидной железы (≈ 85% всех первичных злокачественных опухолей щитовидной железы в США). Чаще всего она наблюдается в возрасте 25–50 лет. В большинстве наблюдений причиной карциномы щитовидной железы является воздействие ионизирующего излучения. Заболеваемость папиллярной карциномой заметно увеличилась в последние 30 лет, отчасти в связи с выделением фолликулярного типа папиллярной карциномы (*см.* далее), которую в прошлом ошибочно диагностировали как фолликулярную карциному.

Морфология. Папиллярная карцинома может быть одиночной или множественной. Некоторые опухоли могут быть четко отграниченными и даже инкапсулированными, границы других плохо различимы из-за инфильтративного роста в окружающую паренхиму железы. Образования могут содержать зоны фиброза и обызвествления, а также кисты. На поверхности разреза

иногда определяются папиллярные структуры, которые помогают в постановке диагноза. Микроскопические признаки папиллярной карциномы следующие (рис. 24.19):

- наличие разветвленных сосочков, представляющих собой фиброзосудистые стержни, покрытые одним или несколькими слоями кубических эпителиальных клеток. В большинстве опухолей эпителий, покрывающий сосочки, представлен высокодифференцированными мономорфными кубическими клетками, однако сосочки также могут быть покрыты эпителием с различной клеточностью и ядерным полиморфизмом. Сосочки папиллярной карциномы отличаются от сосочков в участках гиперплазии более сложным строением и наличием плотного фиброзосудистого стержня;
- ядра клеток папиллярной карциномы содержат тонкодисперсный хроматин, который придает им оптически чистый, или пустой, вид. В связи с этим их называют *матово-стекловидными ядрами* или образно «глазами сиротки Энни» (персонаж американского комикса с «пустыми» глазами без зрачков. — *Прим. научн. ред. перев.*). Инвагинации цитоплазмы на поперечных срезах могут создавать ложную картину внутриядерных включений (*псевдовключения*) или внутриядерных перемычек. Диагноз «папиллярная карцинома» основывают на наличии этих характеристик ядер даже при отсутствии папиллярных структур;
- часто отмечаются концентрические кальцификаты — *псаммомные тельца* (обычно в стержнях сосочков). Эти структуры практически никогда не обнаруживают в фолликулярной и медуллярной карциномах. Таким образом, присутствие псаммомных телец в материале, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии, указывает на папиллярную карциному;
- часто определяются признаки лимфатической диссеминации, а инвазия в кровеносные сосуды встречается относительно редко, особенно в небольших образованиях. В ≈ 50% наблюдений присутствуют метастазы в лимфатических узлах шеи.

Существует минимум 12 гистологических типов папиллярной карциномы, которые напоминают другие образования щитовидной железы, но имеют различное прогностическое значение [22]. Самым частым и вызывающим диагностические трудности типом папиллярной карциномы является *фолликулярный*, при котором присутствуют характерные для папиллярной карциномы ядра на фоне преобладающей фолликулярной структуры опухоли. Показатели заболеваемости при этом типе папиллярной карциномы значительно увеличились в последние годы в связи с его большей диагностикой. Генетические нарушения при фолликулярном типе несколько отличаются от таковых при типичной папиллярной карциноме: меньшая частота перестроек генов *RET* и *PTC* и значительно более высокая частота мутаций *RAS* [23]. Кроме того, при фолликулярном

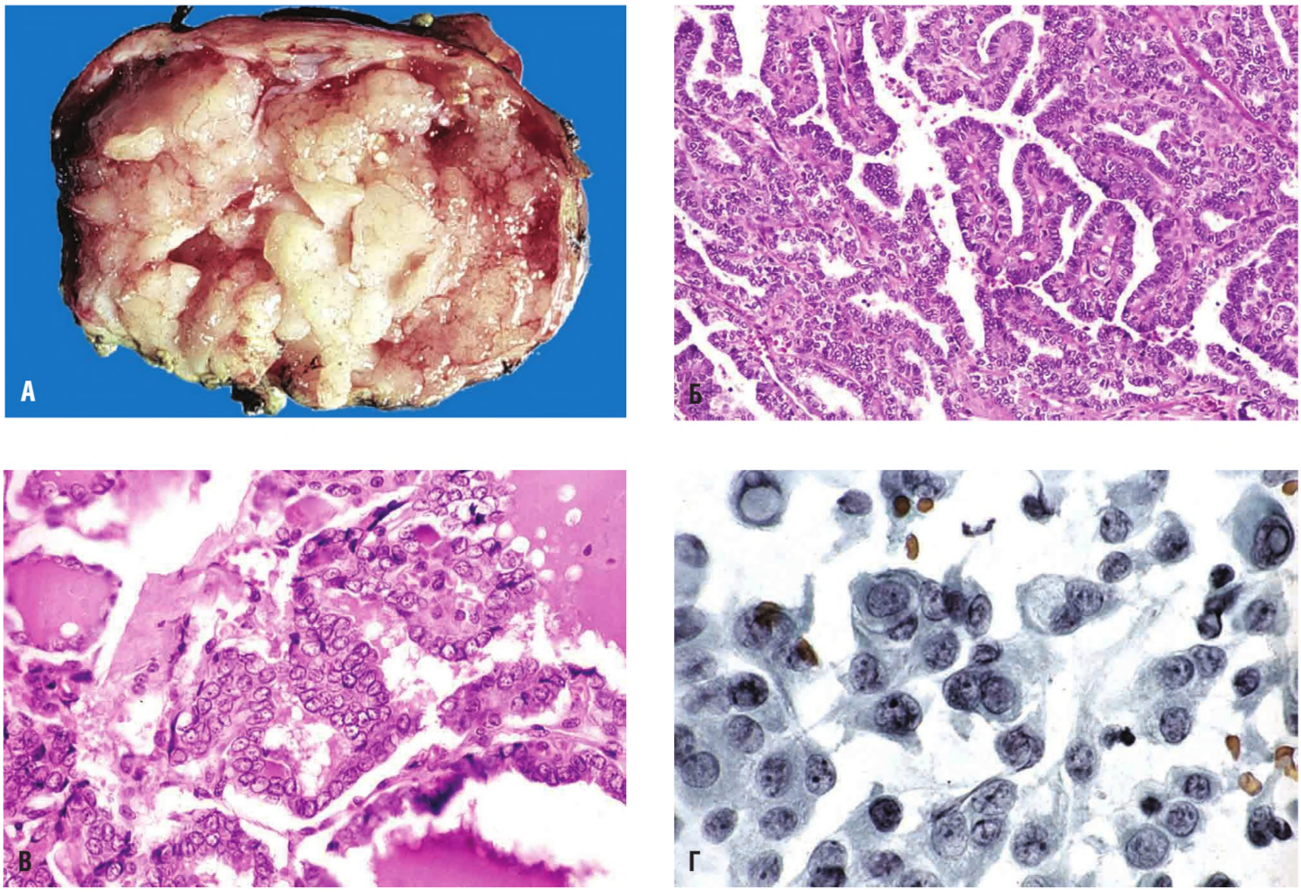


РИС. 24.19 Папиллярная карцинома щитовидной железы. **(А)** Вид опухоли на разрезе, хорошо различаются папиллярные структуры. **(Б)** Сосочки выстланы клетками с характерными оптически пустыми ядрами («глаза сиротки Энни»). **(В)** Сосочки при большем увеличении. **(Г)** Клетки, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии папиллярной карциномы. В некоторых клетках есть характерные внутриядерные включения.

типе часто присутствуют мутации *BRAF*, обусловливающие менее выраженную активацию киназы BRAF, чем мутации при типичной папиллярной карциноме [24]. Фолликулярный тип чаще является инкапсулированным, а частота метастазирования в лимфатические узлы при нем ниже, чем при типичной папиллярной карциноме. Последние исследования показали, что инкапсулированный фолликулярный тип папиллярной карциномы имеет более благоприятный прогноз и излечения можно достичь путем резекции, тогда как инфильтративные опухоли с метастазами следует лечить более «агрессивно».

Тип из высоких клеток отличается наличием высоких цилиндрических клеток с интенсивно эозинофильной цитоплазмой, покрывающих папиллярные структуры. Эти опухоли наблюдаются, как правило, у пожилых лиц и характеризуются более высокой частотой сосудистой инвазии, экстратиреоидным распространением, а также наличием отдаленных метастазов и метастазов в шейные лимфатические узлы. При этом типе папиллярной карциномы в большинстве (55–100%) наблюдений присутствуют мутации *BRAF* и часто — транслокация генов *RET* и *PTC*. Все эти нарушения, возможно, обусловливают агрессивное поведение опухоли.

Редкий *диффузный склерозирующий тип* наблюдается у детей и молодых людей. В опухоли наряду с выраженным папиллярным ростом определяются солидные участки, содержащие гнезда плоскоклеточной метаплазии. Распространенный диффузный фиброз щитовидной железы часто сопровождается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, имитирующей тиреоидит Хашимото. Почти во всех наблюдениях присутствует метастатическое поражение лимфатических узлов. При диффузном склерозирующем типе папиллярной карциномы мутаций *BRAF* нет, но в ≈ 50% случаев обнаруживают транслокацию генов *RET* и *PTC*.

Папиллярная микрокарцинома обладает признаками обычной папиллярной карциномы, но максимальный размер не превышает 1 см. Обычно опухоль ограничена тканью щитовидной железы. Это образование чаще всего обнаруживают случайно при хирургическом вмешательстве. Папиллярная микрокарцинома может быть предшественником типичной папиллярной карциномы.

Клинические признаки. В большинстве наблюдений типичная папиллярная карцинома — это бессимптомный, обычно одиночный узел в щитовидной железе. Первым симптомом заболевания может быть наличие образования в шейном лимфатическом узле. Наличие изолированных метастазов в шейных лимфатических узлах не оказывает значительного влияния на общий благоприятный прогноз. Опухоль при глотании подвижная и при пальпации не отличается от доброкачественного узла. Осиплость голоса, дисфагия, кашель или одышка указывают на запущенную стадию заболевания. У небольшого количества пациентов к моменту постановки диагноза уже присутствуют гематогенные метастазы, чаще всего в легких.

Для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узлов щитовидной железы используют различные методы, в том числе радиоизотопное сканирование и тонкоигольную аспирационную биопсию. Папиллярная карцинома на сцинтиграмме имеет вид «холодного» узла. Совершенствование методики цитологического исследования делает тонкоигольную аспирационную биопсию доступным и эффективным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. Характерные особенности ядер при папиллярной карциноме часто хорошо различимы в аспирате.

Папиллярная карцинома щитовидной железы имеет благоприятный прогноз: 10-летняя выживаемость достигает 95%. У 5–20% пациентов наблюдаются местные или регионарные рецидивы, у 10–15% — отдаленные метастазы. Прогноз для конкретного пациента с папиллярной карциномой щитовидной железы зависит от нескольких факторов, включая возраст (прогноз для пациентов старше 40 лет менее благоприятный), наличие экстратиреоидного распространения и отдаленных метастазов (стадии злокачественной опухоли).

Фолликулярная карцинома

Фолликулярная карцинома составляет 5–15% всех первичных злокачественных опухолей щитовидной железы. Этот тип рака чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (3 : 1), с пиком заболеваемости между 40 и 60 годами. Фолликулярная карцинома обычно развивается в местностях с дефицитом йода (25–40%).

Морфология. Фолликулярная карцинома имеет вид солитарного узла (четко отграниченного или с инфильтративным ростом) (рис. 24.20А). При макроскопическом исследовании четко отграниченные образования иногда очень трудно отличить от фолликулярных аденом. Крупные образования могут прорастать в собственную капсулу и капсулу щитовидной железы. Цвет опухоли на разрезе варьирует от серого до розового и коричневого. Иногда опухоль имеет полупрозрачный вид из-за наличия крупных, заполненных коллоидом фолликулов. Могут наблюдаться дегенеративные изменения — центральный фиброз и очаги обызвествления.

При микроскопическом исследовании большинство фолликулярных карцином состоит из достаточно мономорфных клеток, формирующих мелкие фолликулы, содержащие коллоид, что напоминает ткань нормальной щитовидной железы (*см.* рис. 24.20Б). В других случаях фолликулярная дифференцировка может быть менее выраженной, тогда в опухоли определяются гнезда или пласты клеток без коллоида. Редко в опухолях преобладают клетки с богатой эозинофильной зернистой цитоплазмой (клетки Гюртле) — онкоцитарный тип фолликулярной карциномы. Независимо от гистологического типа ядра клеток не имеют псаммомных телец и типичных признаков папиллярной карциномы. При микроскопическом исследовании очень важно отметить отсутствие этих признаков, поскольку некоторые папиллярные карциномы схожи с фолликулярными. Фолликулярные образования с изменениями ядер, типичными для папиллярной карциномы, следует расценивать как папиллярную карциному. Изменения ядер помогают отличить папиллярные опухоли от фолликулярных, но имеют малую ценность при дифференциальной диагностике *фолликулярных аденом* и *минимально инвазивных фолликулярных карцином.* Для дифференциальной диагностики этих образований

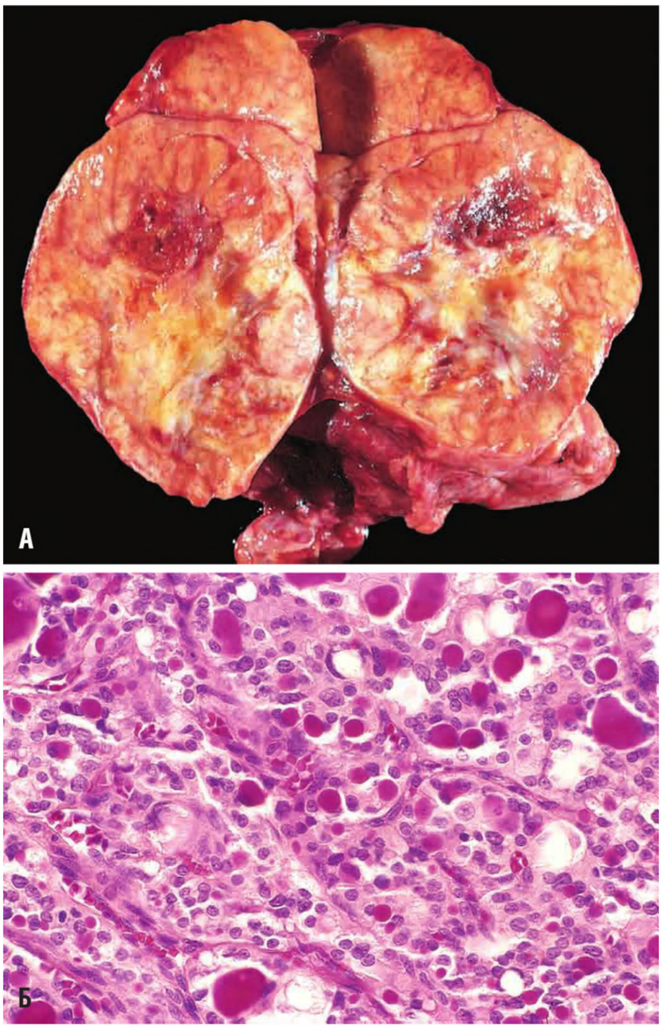


РИС. 24.20 Фолликулярная карцинома. **(А)** Поверхность разреза щитовидной железы с фолликулярной карциномой, занимающей бо́льшую часть доли щитовидной железы. Опухоль светло-коричневого цвета, с мелкими очагами кровоизлияний. **(Б)** Некоторые фолликулы содержат коллоид.

необходимо тщательно исследовать всю зону контакта между опухолью, ее капсулой и щитовидной железой для исключения инвазии в капсулу и/или в сосуды (рис. 24.21). Критерии сосудистой инвазии используют только в отношении сосудов капсулы и сосудов за ее пределами. Наличие опухолевых масс в просвете кровеносных сосудов внутри опухоли имеет минимальное прогностическое значение. Для фолликулярных карцином в отличие от папиллярного рака лимфогенное распространение нехарактерно.

Диагностика *широко инвазивной фолликулярной карциномы*, которая инфильтрирует прилегающую паренхиму щитовидной железы и окружающие мягкие ткани, достаточно проста. При гистологическом исследовании этих опухолей бо́льшую часть занимают солидные и трабекулярные структуры, фолликулярная дифференцировка менее выраженна, а митотическая активность повышена.

Клинические признаки. Фолликулярная карцинома — безболезненная и медленно растущая опухоль. На сцинтиграммах она чаще всего представляет собой «холодный» узел. Изредка более дифференцированные образования могут быть гиперфункциональными, накапливать радиоактивный йод и выглядеть на сцинтиграмме «горячим» узлом. Фолликулярная карцинома практически не склонна к инвазии в лимфатические сосуды, т.е. регионарные лимфатические узлы поражаются редко, однако часто наблюдается гематогенное распространение опухоли с развитием метастазов в костях, легких, печени и других органах. Прогноз в большей степени зависит от распространенности инвазии и стадии на момент постановки диагноза. При широко инвазивной фолликулярной карциноме часто наблюдаются системные метастазы, в ≈ 50% случаев больной умирает в течение 10 лет. Напротив, при минимально инвазивной фолликулярной карциноме 10-летняя выживаемость достигает 90% и более. Лечение фолликулярной карциномы заключается в тиреоидэктомии с последующим введением радиоактивного йода. Метастазы опухоли, скорее всего, накопят радио-

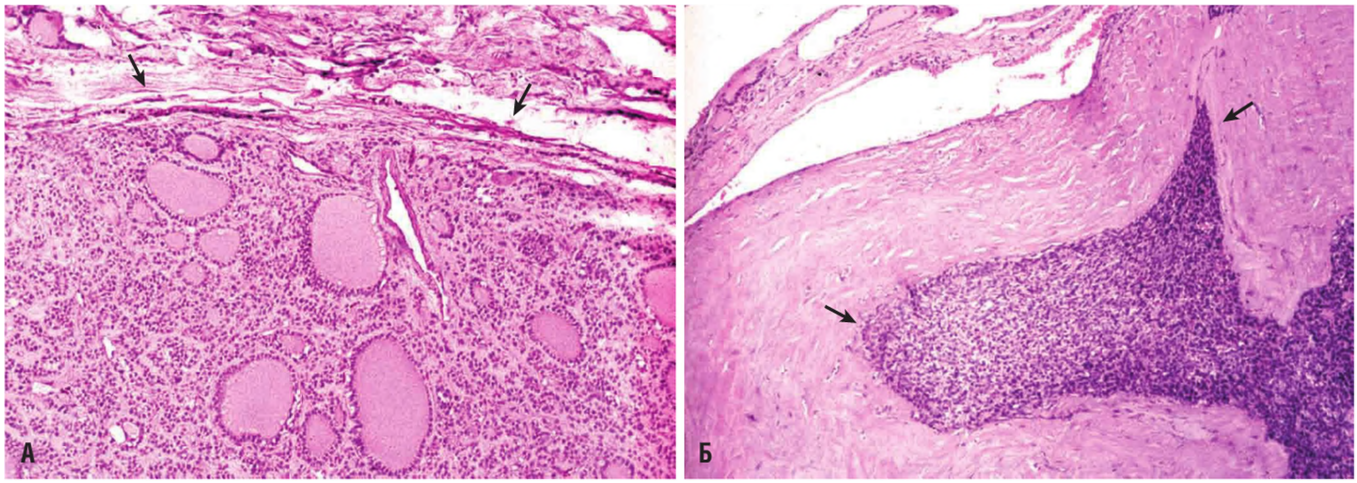


РИС. 24.21 Капсула фолликулярной опухоли. **(А)** В аденомах обычно тонкая, иногда более выраженная фиброзная капсула окружает опухолевые фолликулы. Признаки инвазии структур опухоли в капсулу отсутствуют (*стрелки*). Кнаружи от капсулы определяется сдавленная паренхима щитовидной железы (*вверху*). **(Б)** При фолликулярной карциноме отмечается инвазия опухоли в капсулу (*стрелки*), которая может быть минимальной (как в этом наблюдении) или широко распространенной. Другим признаком фолликулярной карциномы является наличие сосудистой инвазии.

активный элемент, что поможет выявить метастазы и разработать тактику дальнейшего лечения. Кроме того, поскольку любая остаточная фолликулярная карцинома реагирует на стимуляцию TSH, пациентам после хирургического лечения обычно назначают тиреоидные гормоны для подавления выработки эндогенного TSH. Для мониторинга рецидива опухоли определяют уровень тиреоглобулина в сыворотке крови, т.к. этот белок присутствует только у пациентов без симптомов заболевания.

Анапластическая карцинома

Анапластическая карцинома представляет собой недифференцированную опухоль из фолликулярного эпителия щитовидной железы. Частота анапластической карциномы не превышает 5% всех новообразований щитовидной железы. Опухоль характеризуется агрессивным течением: уровень смертности достигает 100%. Пациенты с анапластической карциномой старше лиц с другими типами рака щитовидной железы (возраст в среднем 65 лет). У ≈ 25% пациентов с анапластической карциномой в прошлом была высокодифференцированная карцинома щитовидной железы, а у еще 25% в резецированной щитовидной железе присутствовала высокодифференцированная опухоль.

Морфология. При микроскопическом исследовании опухоль состоит из резко анапластических клеток различной морфологии: (1) крупных плеоморфных гигантских клеток и единичных остеокластоподобных многоядерных гигантских клеток; (2) веретенообразных клеток саркоматоидного вида; (3) сочетания веретенообразных и гигантских клеток. В некоторых опухолях могут присутствовать участки папиллярной или фолликулярной дифференцировки, что указывает на происхождение опухолей из более дифференцированных карцином. Опухолевые клетки экспрессируют эпителиальные маркеры (цитокератин), но обычно не экспрессируют маркеры тиреоидной дифференцировки (тиреоглобулин).

Клинические признаки. Анапластическая карцинома обычно имеет вид быстро растущего объемного образования в области шеи. В большинстве наблюдений к моменту постановки диагноза опухоль уже вышла за пределы капсулы щитовидной железы в прилегающие структуры шеи или метастазировала в легкие. Часто присутствуют симптомы, обусловленные сдавлением и инвазией: одышка, дисфагия, осиплость голоса и кашель. Эффективные методы лечения отсутствуют, заболевание практически всегда является фатальным. Несмотря на то что часто появляются отдаленные метастазы, в большинстве случаев смерть наступает в течение года в результате агрессивного роста опухоли и поражения жизненно важных структур в области шеи.

Медуллярная карцинома

Медуллярная карцинома щитовидной железы составляет ≈ 5% всех опухолей щитовидной железы. Медуллярная карцинома — это нейроэндокринная опухоль из парафолликулярных клеток (или С-клеток) щитовидной железы, которая секретирует кальцитонин. Измерение уровня кальцитонина играет важную роль в постановке диагноза и прогнозировании рецидивов заболевания. В некоторых случаях опухолевые клетки вырабатывают и другие гормоны: серотонин, АКТГ и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).

В ≈ 70% наблюдений опухоль возникает спорадически, а в остальных случаях является компонентом синдрома MEN-2A или MEN-2B либо наследственной, не связанной с синдромом MEN (наследственная медуллярная карцинома щитовидной железы; *см.* далее раздел «Синдромы множественной эндокринной неоплазии»).

Активирующие точечные мутации протоонкогена *RET* играют важную роль в развитии как наследственной, так и спорадической медуллярной карциномы. Опухоли, связанные с синдромом MEN-2A или MEN-2B, наблюдаются у молодых людей, иногда даже у детей. Спорадическая и наследственная медуллярные карциномы развиваются у взрослых, пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет.

Морфология. *Спорадическая медуллярная карцинома* щитовидной железы представляет собой солитарный узел (рис. 24.22А). Для *наследственной медуллярной карциномы* характерно двухстороннее и мультицентрическое поражение. В крупных образованиях часто определяются зоны некроза и кровоизлияния, которые могут распространяться за пределы капсулы щитовидной железы. Опухоль плотная, бледно-серого или коричневого цвета и инфильтрирует окружающие ткани.

При микроскопическом исследовании медуллярная карцинома состоит из полигональных или веретенообразных клеток, которые могут формировать гнезда, трабекулы и даже фолликулы. В некоторых опухолях присутствуют мелкие анапластические клетки, которые иногда преобладают. Во многих наблюдениях в окружающей строме обнаруживаются скопления амилоида, образующегося из разрушенных молекул кальцитонина (*см.* рис. 24.22Б). Наличие кальцитонина в цитоплазме опухолевых клеток и в амилоиде стромы легко выявить с помощью иммуногистохимического исследования. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток медуллярной карциномы, как и во всех нейроэндокринных опухолях, обнаруживают связанные с мембранами электронно-плотные секреторные гранулы (рис. 24.23).

Одним из специфических признаков наследственной медуллярной карциномы является наличие мультицентрической С-клеточной гиперплазии в паренхиме щитовидной железы (этот признак обычно отсутствует в спорадических случаях заболевания). Поскольку точные критерии С-клеточной гиперплазии отсутствуют, наличие множественных крупных скоплений С-клеток, рассеянных в паренхиме щитовидной железы, следует расценивать как наследственную опухоль, даже если в анамнезе нет соответствующих указаний. Считается, что очаги С-клеточной гиперплазии — образования, из которых в дальнейшем развивается медуллярная карцинома.

Клинические признаки. *Спорадическая* медуллярная карцинома чаще всего проявляется объемным образованием в области шеи и иногда сопровождается местными симптомами — дисфагией или осиплостью голоса. В некоторых наблюдениях первым проявлением медуллярной карциномы является паранеопластический синдром, вызванный секрецией пептидных

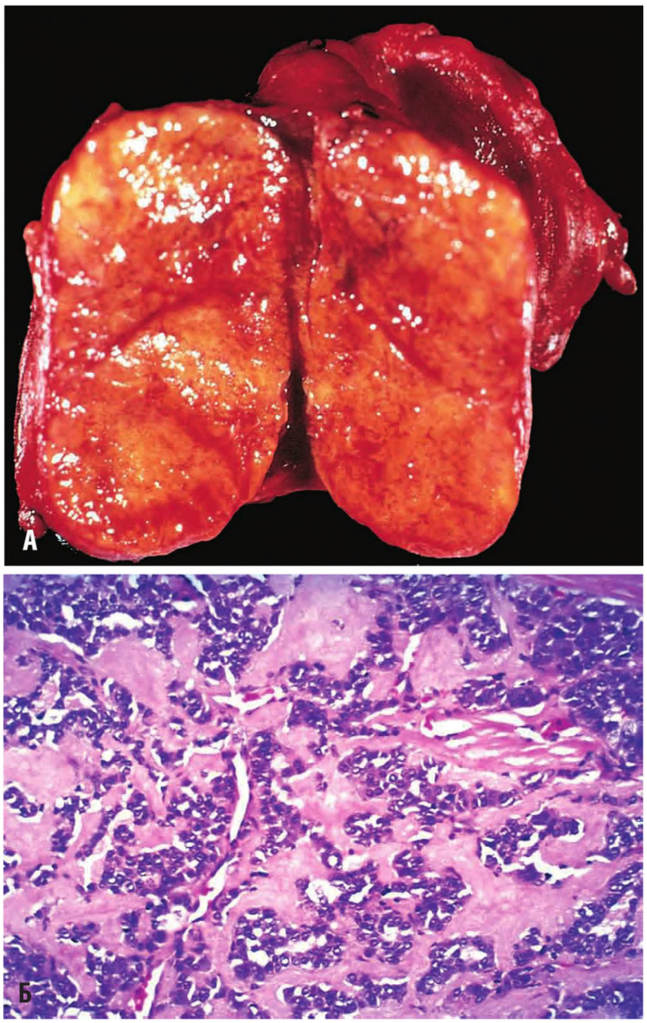


РИС. 24.22 Медуллярная карцинома щитовидной железы. **(А)** Такая опухоль обычно характеризуется солитарным типом роста и лишена соединительнотканной капсулы. **(Б)** При гистологическом исследовании определяются обширные скопления амилоида в виде гомогенных внеклеточных включений, образующихся из разрушенных молекул кальцитонина, секретируемого опухолевыми клетками [предоставлено Dr. Joseph Corson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA — А].

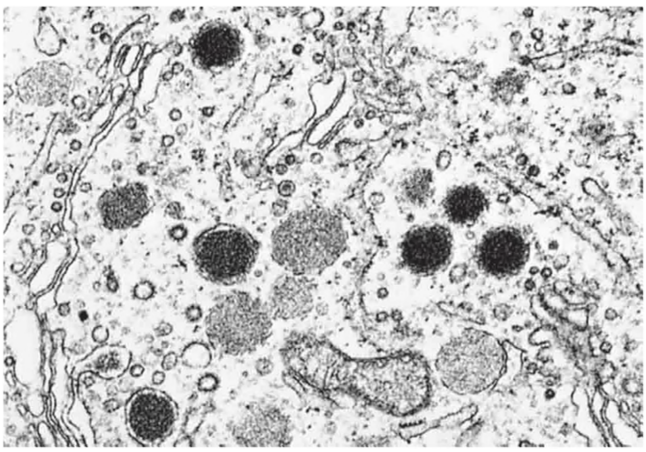


РИС. 24.23 Картина медуллярной карциномы щитовидной железы при электронной микроскопии. Клетки опухоли содержат мембраносвязанные секреторные гранулы — место накопления кальцитонина и других пептидов.

гормонов (например, диарея в результате секреции ВИП или синдром Кушинга вследствие выработки АКТГ). Необходимо отметить, что гипокальциемия не выявляется, несмотря на высокие уровни кальцитонина. Помимо кальцитонина полезным биомаркером во время дооперационной диагностики, особенно при кальцитонин-негативных опухолях, является карциноэмбриональный антиген, секретируемый опухолевыми клетками. При медуллярной карциноме в сочетании с *наследственными синдромами* основные проявления — симптомы со стороны щитовидной железы или признаки, связанные с эндокринными опухолями других органов (например, надпочечников или паращитовидных желез). Медуллярная карцинома, развивающаяся при MEN-2B, обычно является более агрессивной опухолью и метастазирует чаще, чем наследственная медуллярная карцинома щитовидной железы и спорадические опухоли, которые развиваются при MEN-2A. Всем бессимптомным пациентам с MEN-2, имеющим зародышевые мутации *RET*, показана как можно более ранняя тиреоидэктомия с целью профилактики медуллярной карциномы — основного неблагоприятного прогностического фактора.

Иногда при гистологическом исследовании препаратов щитовидных желез у бессимптомных пациентов выявляют очаги С-клеточной гиперплазии или микромедуллярные карциномы (< 1 см). Разработано несколько низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы RET, которые проходят клинические испытания в группе пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы [25].

Врожденные аномалии

Самыми распространенными и клинически значимыми врожденными аномалиями щитовидной железы являются щитовидно-язычный проток и его киста. Кроме этого, из рудиментарного остатка щитовидной железы на трубчатой стадии развития может сформироваться свищевой ход. Некоторые участки этой трубки могут облитерироваться, образуя небольшие замкнутые сегменты, которые в дальнейшем превращаются в кисты. Эти кисты могут оставаться клинически бессимптомными вплоть до зрелого возраста. В просвете кист может скапливаться слизеобразный секрет, в результате формируются веретенообразные или округлые объемные образования, размер которых редко превышает 2–3 см. Они располагаются по средней линии шеи кпереди от трахеи. Сегменты щитовидно-язычного протока и кисты, которые локализуются высоко в области шеи, выстланы многослойным плоским эпителием, сходным с эпителием, покрывающим часть языка в области слепого отверстия. Кисты в нижних отделах шеи, проксимальнее щитовидной железы, выстланы эпителием, напоминающим ацинарный эпителий щитовидной железы. Характерно, что под выстилающим эпителием присутствует выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Вторичная инфекция может привести к абсцессу таких образований, изредка в них развивается рак.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Паращитовидные железы (их 4) состоят преимущественно из *главных клеток*. Цвет главных клеток при окрашивании гематоксилином и эозином варьирует от светло-розового до темно-розового в зависимости от содержания в них гликогена. Эти клетки имеют полигональную форму, диаметр 12–20 мкм и округлые мономорфные ядра, расположенные центрально. Кроме того, в их цитоплазме есть секреторные гранулы, которые содержат паратиреоидный гормон (PTH). Иногда главные клетки совсем светлые вследствие скопления в их цитоплазме гликогена.

Оксифильные клетки обнаруживают и в нормальной ткани паращитовидных желез, как в виде отдельных клеток, так и в виде небольших скоплений. Оксифильные клетки немного крупнее главных клеток, имеют ацидофильную цитоплазму и плотно расположенные митохондрии. В оксифильных клетках также присутствуют гранулы гликогена, но секреторные гранулы единичны или отсутствуют. В младенческом и детском возрасте паращитовидные железы состоят практически полностью из солидных пластов главных клеток. Объем стромальной жировой ткани увеличивается до 25 лет, достигая максимума до ≈ 30% объема железы, и в дальнейшем не увеличивается.

Активность паращитовидных желез контролируется уровнем свободного (ионизированного) кальция в крови, а не тропными гормонами гипоталамуса и гипофиза. В норме снижение уровня свободного кальция стимулирует синтез и секрецию PTH. Метаболические эффекты PTH в регуляции уровня кальция в сыворотке крови:

- увеличивает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, таким образом сохраняя свободный кальций;
- способствует превращению витамина D в почках в активную форму;
- увеличивает выделение фосфатов с мочой, таким образом снижая уровень фосфатов в сыворотке крови;
- увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике.

Конечным результатом такой активности является повышение уровня свободного кальция, который, в свою очередь, подавляет дальнейшую секрецию PTH. *Гиперкальциемия* является одним из многочисленных изменений, индуцирующих повышение уровней PTH. Как уже обсуждалось в главе 7, гиперкальциемия является относительно частым осложнением рака (солидной злокачественной опухоли легких, молочной железы, органов головы и шеи, а также почек) и гематологического новообразования, особенно множественной миеломы. Фактически злокачественные опухоли являются самой частой причиной клинически значимой гиперкальциемии, тогда как первичный гиперпаратиреоз (*см.* далее) чаще приводит к бессимптомному повышению уровня кальция в крови (так называемая *случайно выявленная гиперкальциемия*).

Прогноз у пациентов с гиперкальциемией, ассоциированной со злокачественной опухолью, как правило, неблагоприятный, т.к. гиперкальциемия чаще всего развивается при запущенном раке. Гиперкальциемия на фоне злокачественных опухолей возникает в результате повышенной резорбции костной ткани с высвобождением кальция. Резорбция костной ткани может наблюдаться как при опухолях с метастазами в кости, так и при новообразованиях без метастатического поражения костей. Последнее происходит потому, что многие солидные опухоли секретируют паратиреоидный гормонсвязывающий белок (PTHRP) (*см.* главу 7), который стимулирует экспрессию лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа B (RANKL) на остеобластах. RANKL является фактором дифференцировки остеокластов и связывается с рецептором-активатором ядерного фактора каппа B (RANK) на поверхности клеток-предшественников остеокластов, стимулирует их дифференцировку в зрелые остеокласты, способные резорбировать костную ткань.

Гомеостаз кальция в костях поддерживается секрецией остеопротегерина — ложного рецептора RANKL, обладающего способностью «откачивать» избыток лигандов, таким образом предотвращая несбалансированную резорбцию костной ткани (*см.* главу 26). PTHRP подавляет секрецию остеопротегерина остеобластами, нарушая соотношение RANKL/остеопротегерин и способствуя остеокластогенезу [26]. Таким образом, введение растворимого остеопротегерина и моноклональных антител к RANKL может стать многообещающим методом лечения гиперкальциемии, вызванной злокачественным процессом.

Нарушениями паращитовидных желез могут быть их гиперфункция и гипофункция. Опухоли паращитовидных желез, в отличие от опухолей щитовидной железы, обычно проявляются только избыточной секрецией PTH, а не масс-эффектом.

Гиперпаратиреоз

Выделяют две основные формы гиперпаратиреоза — *первичную* и *вторичную*; редко наблюдают *третичный* гиперпаратиреоз. Первое состояние представляет собой независимую гиперсекрецию PTH, последние два обычно развиваются у лиц с хронической почечной недостаточностью.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первичный гиперпаратиреоз является одним из самых частых эндокринных нарушений и основной причиной

гиперкальциемии. Частота поражений паращитовидных желез, сопровождающихся их гиперфункцией:

- аденома — 85–95%;
- первичная гиперплазия (диффузная или очаговая) — 5–10%;
- карцинома — ≈ 1%.

Первичный гиперпаратиреоз — обычно заболевание взрослых: большинство случаев заболевания выявляется в возрасте старше 50 лет. Чаще наблюдается у женщин (соотношение женщин и мужчин 4 : 1). В настоящее время в США и Европе ежегодная заболеваемость составляет ≈ 25 случаев на 100 тыс. населения. В 80% случаев это состояние выявляют при амбулаторном обследовании, когда случайно при исследовании ионного состава крови выявляют гиперкальциемию.

Самой частой причиной первичного гиперпаратиреоза является одиночная спорадическая аденома паращитовидной железы (рис. 24.24). Синдромные заболевания — достаточно редкая, но вторая по частоте причина первичного гиперпаратиреоза, позволяющая лучше понять его патогенез. Генетическими синдромами, ассоциированными с *наследственным первичным гиперпаратиреозом*, являются следующие:

- *множественная эндокринная неоплазия типа 1* (MEN-1). Ген *MEN1*, расположенный на хромосоме 11q13, является геном-супрессором опухолей, инактивированным в различных MEN-1-связанных новообразованиях паращитовидных желез, включая аденомы и гиперплазию паращитовидной железы. Помимо наследственных случаев, мутации гена *MEN1* также описаны в спорадических опухолях паращитовидных желез (синдром MEN-1 детально обсужден далее);
- *множественная эндокринная неоплазия типа 2* (MEN-2). Синдром MEN-2 вызывают активирующие мутации *RET* на хромосоме 10q. Первичный гиперпаратиреоз развивается как компонент MEN-2A (*см.* далее). Мутации *RET* в спорадических образованиях паращитовидных желез, не связанных с MEN-2, не описаны;
- *наследственная гипокальциурическая гиперкальциемия*. Это аутосомно-доминантное заболевание характеризуется повышением функции паращитовидных желез вследствие снижения их чувствительности к внеклеточному кальцию. Первопричиной этого заболевания являются инактивирующие мутации гена *CASR* (кальций-распознающего рецептора) на хромосоме 3q [27]. Мутации *CASR* в спорадических опухолях паращитовидных желез не описаны.

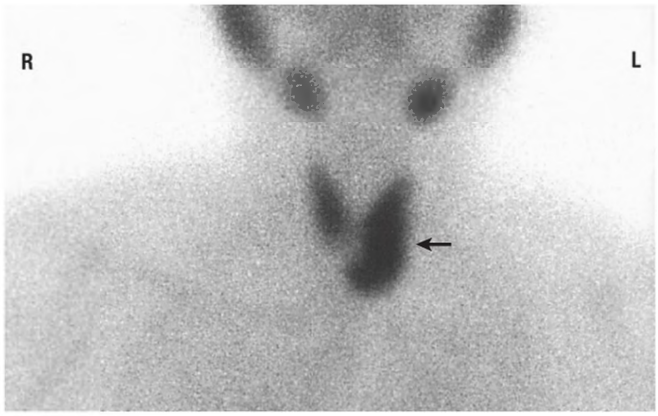


РИС. 24.24 Аденома паращитовидной железы практически всегда является одиночной. При радиоизотопном сканировании с препаратом, меченным технецием-99m, видна область повышенного накопления препарата в левой нижней паращитовидной железе (*стрелка*). Дооперационная сцинтиграмма позволяет обнаружить и отличить аденому паращитовидной железы от гиперплазии, при которой повышенное накопление радиоактивного препарата наблюдается в нескольких железах.

Большинство, если не все спорадические аденомы паращитовидных желез — это истинные опухоли (*моноклональные*). Спорадическая гиперплазия паращитовидных желез также в большинстве случаев является моноклональным процессом, особенно на фоне постоянной стимуляции роста паращитовидных желез. В спорадических аденомах паращитовидных желез существуют два молекулярных дефекта, играющие роль в патогенезе:

- *инверсия гена циклина D1*. Циклин D1 является основным регулятором клеточного цикла. Перицентромерная инверсия на 11-й хромосоме приводит к перемещению гена циклина D1 (в норме расположенного на хромосоме 11q) в положение, смежное с 5′-концом гена *PTH* на хромосоме 11p. В результате этого изменения регуляторный элемент 5′-конца гена *PTH* вызывает гиперэкспрессию белка циклина D1, стимулируя пролиферацию клеток. От 10 до 20% аденом имеют именно этот генетический дефект. Однако циклин D1 гиперэкспрессируется в ≈ 40% аденом паращитовидной железы, что позволяет предполагать наличие и другого механизма, приводящего к его активации, отличного от инверсий гена циклина D1;
- *мутации гена MEN1*. В 20–30% опухолей паращитовидных желез, не связанных с синдромом MEN-1, есть мутации обеих копий гена *MEN1*. Спектр мутаций *MEN1* в спорадических аденомах паращитовидных желез фактически идентичен таковому при наследственных аденомах паращитовидных желез.

Морфология. Морфологические изменения при первичном гиперпаратиреозе включают изменения, затрагивающие сами паращитовидные железы, а также те, которые произошли в других эндокринных органах вследствие высоких уровней PTH и кальция. Аденомы паращитовидной железы практически всегда являются одиночными и могут располагаться как в непосредственной близости от щитовидной железы, так и эктопически (например, в средостении). Типичная аденома паращитовидной железы имеет вид четко отграниченного образования мягкой консистенции, покрытого тонкой капсулой. Масса составляет 0,5–5,0 г, а цвет варьирует от желто-коричневого до красновато-коричневого. В отличие от первичной гиперплазии ткань паращитовид-

ной железы вне аденомы обычно нормального размера или несколько уменьшена в объеме вследствие подавления ее функции по принципу отрицательной обратной связи при высоком уровне кальция в сыворотке крови. При микроскопическом исследовании аденома паращитовидной железы состоит главным образом из относительно мономорфных, полигональных главных клеток с небольшим, центрально расположенным ядром (рис. 24.25). Также в опухоли присутствует по меньшей мере несколько скоплений крупных оксифильных клеток. Реже вся аденома может состоять из этого типа клеток (*оксифильная аденома*). Такая аденома паращитовидной железы может напоминать опухоль из клеток Гюртле в щитовидной железе. По периферии аденомы часто определяется кольцо сдавленной ткани паращитовидных желез, обычно отделенное от опухоли фиброзной капсулой. Фигуры митоза обнаруживаются редко, но часто, даже в аденомах, выявляются причудливые плеоморфные ядра (так называемая *эндокринная атипия*), что не является признаком злокачественности. В отличие от нормальной паренхимы паращитовидных желез, в аденомах жировая ткань отсутствует.

Первичная гиперплазия может возникать спорадически или как компонент синдрома MEN. Обычно в процесс вовлекаются все 4 железы, но часто наблюдается асимметрия из-за разного увеличения одной или двух желез, что затрудняет дифференциальную диагностику между гиперплазией и аденомой. Общая масса всех желез редко превышает 1 г (часто гораздо меньше). При микроскопическом исследовании чаще всего определяется гиперплазия главных клеток, которая может быть как диффузной, так и многоузловой. Реже обнаруживаются многочисленные светлые клетки (*светлоклеточная гиперплазия*). Во многих случаях также наблюдаются скопления оксифильных клеток и окружающие их тонкие фиброзные тяжи. Как и в случае аденомы, жировая ткань в очагах гиперплазии отсутствует.

Карцинома паращитовидных желез может иметь вид четко отграниченного образования, которое трудно отличить от аденомы, в других случаях карцинома выглядит как явно инвазивная опухоль. Карцинома поражает одну паращитовидную железу и представляет собой серовато-белое неоднородное образование, масса которого иногда превышает 10 г. Клетки опухоли обычно мономорфные, напоминают нормальные клетки паращитовидных желез и формируют узелковые или трабекулярные структуры, окруженные плотной фиброзной капсулой. Большинство исследователей пришли к единому мнению, что диагноз «карцинома», основанный только на цитологических изменениях, недостоверен, достоверными критериями злокачественности являются только инвазия в окружающие ткани и метастазы. Локальные рецидивы заболевания наблюдаются в ≈ 35% случаев, а отдаленное метастазирование — в других ≈ 35% случаев.

Происходят морфологические изменения в других органах, в т.ч. в костной системе и почках. *Костные изменения* заключаются в увеличении количества остеокластов, которые разрушают костный матрикс и мобилизуют соли кальция, особенно в метафизах длинных трубчатых костей. Резорбция костей сопровождается повышением активности остеобластов и формированием новых костных трабекул. В результате этих процессов во многих наблюдениях кости состоят из далеко отстоящих друг от друга тонких трабекул, что напоминает структуру костей при остеопорозе. В тяжелых случаях кортикальный слой костей сильно истончен, а костный мозг содержит повышенное количество фиброзной ткани с участками кровоизлияний и кистами (*фиброзно-кистозный остеит*, или *паратиреоидная остеодистрофия*; *см.* главу 26). Скопления остеокластов, реактивные гигантские клетки и геморрагический детрит иногда формируют массы, которые могут быть приняты за опухоли (так называемые *бурые опухоли при гиперпаратиреозе*). PTH-индуцированная гиперкальциемия способствует образованию камней в почках (*нефролитиаз*), а также кальцинозу интерстиция и канальцев почек (*нефрокальциноз*). Метастатическое обызвествление, развивающееся вторично при гиперкальциемии, может наблюдаться и в других органах, включая желудок, легкие, миокард и кровеносные сосуды.

Клинические признаки. Первичный гиперпаратиреоз может быть бессимптомным и выявляться только после исследования ионного состава крови или сопровождаться классическими клиническими признаками.

Бессимптомный первичный гиперпаратиреоз. Поскольку уровень кальция в сыворотке крови

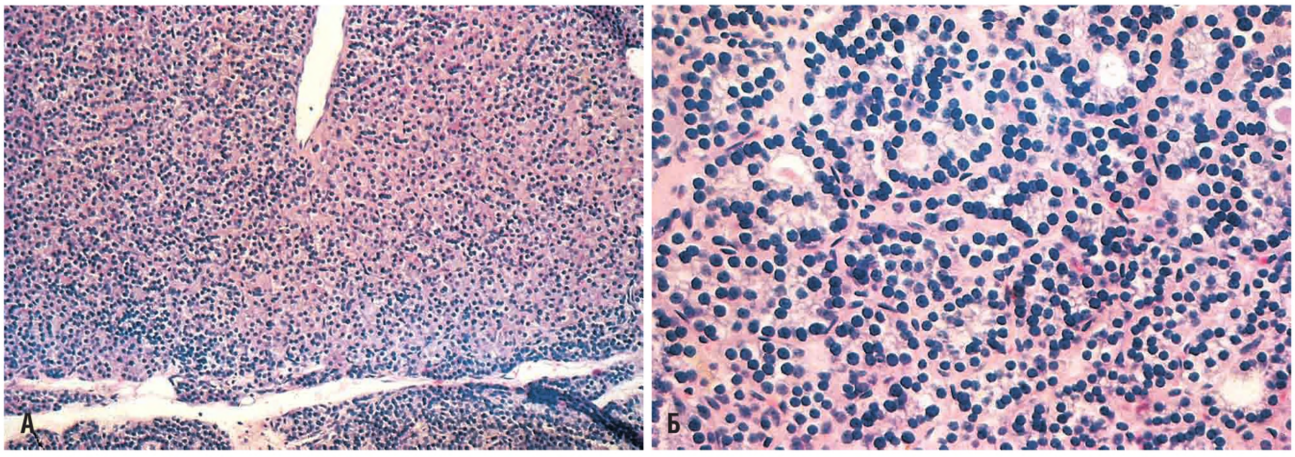


РИС. 24.25 Аденома паращитовидной железы (из главных клеток). **(А)** Одиночная аденома хорошо отграничена от расположенной в нижней части снимка ткани паращитовидной железы (малое увеличение). **(Б)** Отмечаются легкая вариабельность размера ядер без признаков анаплазии и некоторая склонность к образованию фолликулов (большое увеличение).

рутинно определяют у большинства пациентов, клинически скрытый гиперпаратиреоз часто выявляют на ранних стадиях. В связи с этим многие классические клинические проявления, в частности обусловленные изменениями костей и почек, в настоящее время наблюдаются очень редко. *Бессимптомная гиперкальциемия* является самым частым проявлением первичного гиперпаратиреоза. *Клинически значимую гиперкальциемию* у взрослых чаще всего вызывает злокачественная опухоль (табл. 24.5), которую следует исключить соответствующими клиническими и лабораторными методами исследования у пациентов с подозрением на гиперпаратиреоз. У лиц с первичным гиперпаратиреозом уровень PTH в сыворотке крови повышен несоразмерно уровню кальция в сыворотке, тогда как при гиперкальциемии, не связанной с заболеваниями паращитовидных желез, уровень PTH резко снижен (*см.* табл. 24.5). У лиц с гиперкальциемией, обусловленной секрецией PTHRP некоторыми непаратиреоидными опухолями, поставить правильный диагноз (т.е. отличить PTHRP от PTH) позволяет радиоиммунный анализ. Другие изменения, вызванные гиперсекрецией PTH, включают гипофосфатемию и увеличение экскреции с мочой кальция и фосфатов. Вторичное поражение почек может привести к задержке фосфатов и нормализации уровня фосфатов в сыворотке крови.

Симптоматический первичный гиперпаратиреоз. Признаки и симптомы гиперпаратиреоза отражают сочетание повышенной секреции PTH и гиперкальциемии. Первичный гиперпаратиреоз сопровождается:

- *поражением костей и болью в костях*, возникающей вторично вследствие переломов на фоне остеопороза или фиброзной остеодистрофии;
- *нефролитиазом*. Развивается у 20% пациентов и сопровождается болью в почках и обструктивной уропатией. Хроническая почечная недостаточность и нарушение функции почек приводят к полиурии и вторичной полидипсии;
- *нарушениями со стороны ЖКТ* (запоры, тошнота, пептические язвы, панкреатит и образование желчных камней);
- *изменениями со стороны ЦНС* (депрессия, сонливость и иногда судороги);
- *нарушениями нервно-мышечной системы* (слабость и утомляемость);
- *изменениями со стороны сердца* (кальциноз аортального и/или митрального клапанов).

Нарушениями, обусловленными прежде всего гиперпаратиреозом, являются нефролитиаз и поражения костей, тогда как гиперкальциемии свойственны утомляемость, слабость и запоры. Патогенез многих других проявлений заболевания остается неясным.

ТАБЛИЦА 24.5 Классификация и причины гиперкальциемии

PTH повышен	PTH понижен
Гиперпаратиреоз	Гиперкальциемия на фоне злокачественной опухоли*
Первичный (аденома > гиперплазия)*	Передозировка витамина D
Вторичный†	Иммобилизация
Третичный†	Тиазидовые диуретики
Наследственная гипокальцийурическая гиперкальциемия	Гранулематозные заболевания (саркоидоз)

* Первичный гиперпаратиреоз является самой частой причиной *бессимптомной* гиперкальциемии, а злокачественные опухоли — основной причиной *симптоматической* гиперкальциемии (в сумме ≈ 90% наблюдений).

† Вторичный и третичный гиперпаратиреоз ассоциируются с прогрессирующей почечной недостаточностью.

PTH — паратиреоидный гормон.

ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз вызывают любые состояния, сопровождающиеся хронической гипокальциемией, которая обусловливает компенсаторную гиперактивацию паращитовидных желез. Основная причина вторичного гиперпаратиреоза — почечная недостаточность, хотя вторичный гиперпаратиреоз могут вызывать и некоторые другие состояния, в т.ч. недостаточное поступление кальция с пищей, стеаторея и дефицит витамина D. Механизмы, посредством которых хроническая почечная недостаточность вызывает вторичный гиперпаратиреоз, сложны и изучены недостаточно. Хроническая почечная недостаточность сопровождается снижением выделения фосфатов с мочой, что, в свою очередь, приводит к гиперфосфатемии. Повышение уровня фосфатов в сыворотке снижает уровень кальция в крови и таким образом стимулирует активность паращитовидных желез. Кроме того, утрата функциональной почечной паренхимы приводит к снижению количества α_1-гидроксилазы, необходимой для синтеза активных форм витамина D, что становится причиной снижения всасывания кальция в кишечнике (*см.* главу 9). Поскольку витамин D обладает эффектом, подавляющим рост паращитовидных желез и секрецию PTH, относительный дефицит витамина D вносит свой вклад в патогенез гиперпаратиреоза при почечной недостаточности.

Морфология. Паращитовидные железы при вторичном гиперпаратиреозе гиперплазированы. Увеличение желез не всегда симметрично, как при первичном гиперпаратиреозе. При микроскопическом исследовании гиперплазированные железы содержат большое количество главных клеток со светлой цитоплазмой, располагающихся диффузно либо в виде многочисленных узлов. Количество жировых клеток снижено. Также могут наблюдаться изменения костной ткани, аналогичные таковым при первичном гиперпаратиреозе. Во многих органах, включая легкие, сердце, желудок и кровеносные сосуды, могут определяться очаги метастатического обызвествления.

Клинические признаки. Среди клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза обычно преобладают симптомы хронической почечной недостаточности. Изменения со стороны костной ткани (*почечная остеодистрофия*) и другие нарушения, связанные с

чрезмерной секрецией PTH, в целом менее выражены, чем при первичном гиперпаратиреозе. Кальциноз стенок сосудов, связанный с вторичным гиперпаратиреозом, иногда может приводить к выраженному ишемическому повреждению кожи и других органов. Такой процесс обозначают термином «кальцифилаксия». У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом часто эффективен прием витамина D с пищей и препаратов, связывающих фосфаты, что снижает гиперфосфатемию.

Третичный гиперпаратиреоз

У небольшого количества больных активность паращитовидных желез может стать автономным и чрезмерным процессом, что приведет к гиперкальциемии. Этот процесс обозначают термином «третичный гиперпаратиреоз». У таких больных паращитовидные железы необходимо удалять.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз наблюдается гораздо реже, чем гиперпаратиреоз. Вторичный гипопаратиреоз практически всегда является результатом случайного удаления желез при хирургическом вмешательстве. Кроме этого, существует несколько генетических причин гипопаратиреоза.

Хирургически индуцированный гипопаратиреоз развивается после случайного удаления всех паращитовидных желез во время тиреоидэктомии, иссечения паращитовидных желез, ошибочно принятых за лимфатические узлы, во время радикальной шейной диссекции при некоторых формах злокачественных опухолей или после удаления слишком большого объема ткани паращитовидных желез при лечении первичного гиперпаратиреоза.

Аутоиммунный гипопаратиреоз часто связан с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек и первичной надпочечниковой недостаточностью. Этот синдром называют *аутоиммунным полиэндокринным синдромом типа 1*, вызывают его мутации гена *AIRE*. Синдром обычно проявляется кандидозом у детей, через несколько лет присоединяется гипопаратиреоз, а в подростковом возрасте развивается надпочечниковая недостаточность (детально аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 обсужден далее в разделе «Надпочечники»).

Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз вызывают мутации гена *CASR*, усиливающие функцию желез. Высокая активность CASR из-за аномальной чувствительности к кальцию подавляет синтез PTH, что приводит к гипокальциемии и гиперкальциурии.

Наследственный изолированный гипопаратиреоз является редким состоянием с аутосомно-доминантным либо аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной аутосомно-доминантного наследственного изолированного гипопаратиреоза служит мутация гена, кодирующего синтез предшественника белка PTH, которая нарушает его преобразование в зрелый гормон. Причиной аутосомно-рецессивного наследственного изолированного гипопаратиреоза является мутация, сопровождающаяся утратой функции гена фактора транскрипции *GCM2*, необходимой для развития паращитовидных желез.

Врожденное отсутствие паращитовидных желез сочетается с такими мальформациями, как аплазия тимуса и пороки развития сердечно-сосудистой системы, а также является компонентом синдрома делеции хромосомы 22q11 [28]. Как указывалось в главе 5, при наличии дефектов тимуса состояние носит название синдрома Ди Джорджи.

Основные клинические проявления гипопаратиреоза, обусловленные выраженностью и длительностью гипокальциемии:

- признаком гипокальциемии является *тетания*, которая характеризуется высокой *нейромышечной возбудимостью*, возникающей в результате снижения уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Симптомы варьируют от онемения тканей вокруг рта (*циркуморального онемения*), спазма мышц кистей и сгибателей стоп, парестезий (*покалывания*) в дистальных отделах конечностей до развития жизнеугрожающего ларингоспазма и генерализованных судорог. Классическими признаками являются *симптом Хвостека* и *феномен Труссо*. Симптом Хвостека наблюдается у пациентов с субклиническим течением болезни и заключается в сокращении мышц глаз, рта или носа при постукивании молоточком по ходу лицевого нерва. Феномен Труссо представляет собой спазм кисти, возникающий в результате сдавления нервно-мышечного пучка на плече пациента жгутом или манжетой тонометра в течение нескольких минут;
- *изменения психического состояния* — эмоциональная лабильность, тревога и депрессия, спутанность сознания, галлюцинации и явный психоз;
- *внутричерепные поражения* — обызвествление базальных ганглиев, паркинсоноподобные нарушения движения и повышение внутричерепного давления, приводящее к отеку диска зрительного нерва. Парадоксальную связь гипокальциемии с обызвествлением можно объяснить увеличением уровней фосфатов, которые откладываются в тканях вместе с кальцием;
- *изменения органов зрения* — обызвествление хрусталика и формирование катаракты;
- *изменения со стороны сердечно-сосудистой системы* — нарушение проводимости, которое проявляется на ЭКГ характерным удлинением интервала QT;
- *нарушения со стороны зубов* наблюдаются, когда гипокальциемия возникает на ранних стадиях развития человека. Изменения весьма характерны для гипопаратиреоза и включают гипоплазию зубов, нарушения прорезывания, дефекты зубной эмали и формирования корней зубов, а также кариес.

Псевдогипопаратиреоз

Это состояние клинически проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией и развитием гипопаратиреоза в результате резистентности рецепторов к воздействию PTH, но уровень PTH в сыворотке крови остается нормальным или даже повышенным. При одной из форм псевдогипопаратиреоза наблюдается мультирезистентность рецепторов к PTH, TSH и FSH/LH. Все эти гормоны передают сигнал через G-белок-опосредованный вторичный мессенджер, а заболевание развивается в результате генетических нарушений этого сигнального пути.

Резистентность рецепторов к TSH обычно выражена слабо, тогда как резистентность рецепторов к FSH/LH проявляется у женщин гипергонадотропным гипогонадизмом.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа состоит из двух частей: *эндокринной* и *экзокринной*. Эндокринная часть поджелудочной железы образована ≈ 1 млн клеточных скоплений, называемых *островками Лангерганса*, которые содержат 4 основных и 2 дополнительных типа клеток. Основными типами клеток являются β-, α-, δ- и PP-клетки. Они различаются по ультраструктурным особенностям гранул и по содержащимся в них гормонам (рис. 24.26).

β-*Клетки* продуцируют инсулин (*см.* далее раздел «Сахарный диабет»). Инсулинсодержащие гранулы внутри клеток имеют решетчатую кристаллическую матрицу, окруженную гало.

α-*Клетки* продуцируют глюкагон, индуцирующий гипергликемию за счет повышения гликогенолитической активности печени. Гранулы α-клеток имеют округлую форму, тесно прилегающие мембраны и плотный центр.

δ-*Клетки* продуцируют соматостатин, который подавляет выделение инсулина и глюкагона, и содержат крупные бледные гранулы с тесно прилегающими мембранами.

PP-клетки продуцируют специфический панкреатический полипептид, который стимулирует секрецию желудочных и кишечных ферментов и подавляет моторику кишечника. PP-клетки содержат мелкие темные гранулы и находятся не только в островках Лангерганса, но и диффузно разбросаны в экзокринной части поджелудочной железы.

Двумя редкими дополнительными типами клеток являются *D1-клетки* и *энтерохромаффинные клетки*. D1-клетки вырабатывают ВИП — гормон, индуцирующий гликогенолиз и гипергликемию. Он также стимулирует секрецию жидкости в ЖКТ и вызывает секреторную диарею. Энтерохромаффинные клетки синтезируют серотонин и являются источником опухолей поджелудочной железы (*см.* главу 19), сопровождающихся развитием карциноидного синдрома.

Далее рассмотрены два основных заболевания, которые ассоциируются с поражением клеток островков Лангерганса: СД и эндокринные опухоли поджелудочной железы.

Сахарный диабет

СД представляет собой группу метаболических заболеваний, выделенную на основе общего признака — гипергликемии. Гипергликемия возникает в результате нарушений секреции инсулина или его действия в периферических тканях, часто эти процессы сочетаются. Хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения могут сопровождаться вторичными повреждениями различных органов, особенно почек, глаз, нервной системы и кровеносных сосудов. Согласно данным American Diabetes Association, в США СД страдают более 20 млн детей и взрослых (7% населения страны), 35% из которых не знают, что у них гипергликемия. Ежегодно в США диагностируют ≈ 1,5 млн новых случаев СД, при этом СД у взрослых является ведущей причиной почечной недостаточности, слепоты и ампутаций нижних конечностей, не связанных с травмой. Почти 54 млн взрослого населения США имеют признаки преддиабета (повышение уровня глюкозы в крови без достижения значений, необходимых для постановки диагноза «сахарный диабет») (*см.* далее). Лица с преддиабетом имеют повышенный риск развития СД. Коренные жители США, представители негроидной расы и испаноязычной этнической группы по сравнению с лицами с белым цветом кожи в 1,5–2 раза чаще заболевают СД. Установлено, что общее количество лиц с СД во всем мире к концу XX в. составляло 151–171 млн. Ожидается, что к 2030 г. их количество возрастет до 366 млн. Частота СД значительно увеличивается в развивающихся странах в связи с все большей распространенностью малоподвижного образа жизни (наибольший вклад в заболеваемость СД вносят Индия и Китай).

ДИАГНОСТИКА

Нормальная концентрация глюкозы в крови находится в очень узком диапазоне — 70–120 мг/дл. Диагноз «сахарный диабет» устанавливают при повышении концентрации глюкозы в крови соответственно одному из трех критериев:

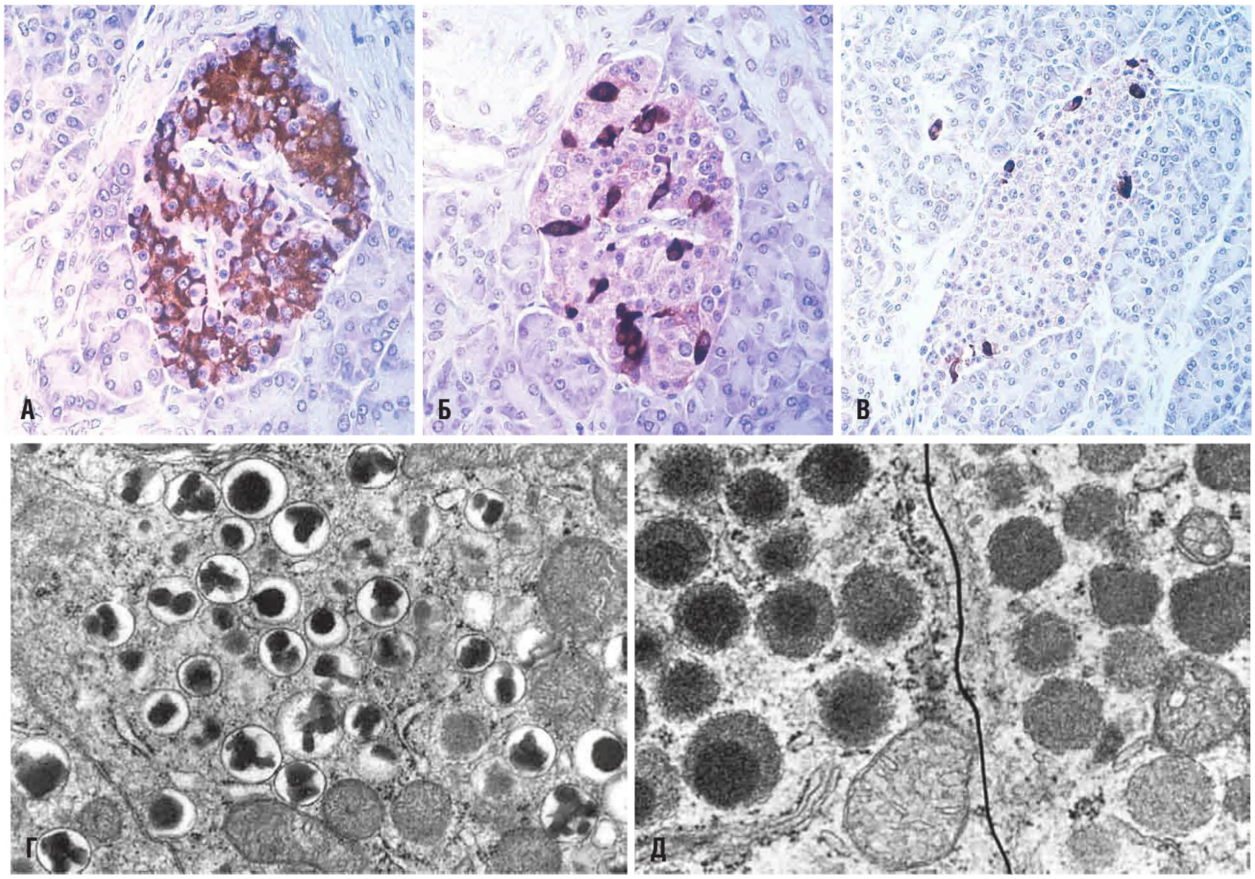


РИС. 24.26 Продукция гормонов клетками островков Лангерганса. При иммунопероксидазной реакции происходит окрашивание в темный цвет инсулиновых гранул в β-клетках **(А)**, глюкагона в α-клетках **(Б)** и соматостатина в δ-клетках **(В)**. **(Г)** На электронной микрофотографии β-клетки видны характерные, окруженные мембранами гранулы, каждая из которых имеет плотный, часто прямоугольный центр и хорошо выраженный светлый ободок (гало). **(Д)** Часть α-клетки (*слева*) и часть δ-клетки (*справа*), в которых видны близко расположенные гранулы. Гранулы α-клеток имеют плотный округлый центр [предоставлено Dr. Arthur Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA].

1. Концентрация глюкозы в крови > 200 мг/дл при однократном исследовании и наличии классических признаков и симптомов (*см.* далее).
2. Концентрация глюкозы в крови > 126 мг/дл натощак по результатам двух и более исследований.
3. Аномальные результаты перорального теста на толерантность к глюкозе (концентрация глюкозы в крови > 200 мг/дл через 2 час после стандартной углеводной нагрузки).

Уровни содержания глюкозы в крови оценивают в динамике. Лиц с концентрацией глюкозы в крови < 100 мг/дл натощак или < 140 мг/дл после теста на толерантность к глюкозе считают лицами с нормогликемией. Тех, у кого концентрация глюкозы в крови натощак составляет > 100 мг/дл, но < 126 мг/дл или > 140 мг/дл, но < 200 мг/дл после теста на толерантность к глюкозе, относят к группе с нарушением толерантности к глюкозе, т.е. к группе с преддиабетом. Лица с преддиабетом имеют значительно более высокий риск развития СД, который увеличивается на 5–10% ежегодно. Кроме того, преддиабет является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих как в результате нарушения метаболизма углеводов, так и из-за сочетания с другими факторами риска — низкой концентрацией липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией и повышением концентрации ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*см.* главу 11).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общим признаком всех форм СД является гипергликемия, но нарушения, приводящие к ее развитию, разнообразны. Предшествующая классификация СД была основана на возрасте, в котором заболевание манифестирует, а также на способе его лечения. Современная классификация отражает лучшее понимание патогенеза каждого типа СД (табл. 24.6). Большинство наблюдений СД относится к одному из двух основных типов: СД типа I или СД типа II.

СД типа I является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся повреждением β-клеток поджелудочной железы и приводящим к абсолютному дефициту инсулина. Частота СД типа I — 5–10%. Это самый частый тип СД, возникающий у лиц моложе 20 лет.

СД типа II возникает в результате сочетания резистентности периферических тканей к действию инсулина и дисфункции β-клеток поджелудочной железы (относительный дефицит инсулина). Частота СД типа II — 90–95%. Подавляющее большинство па-

ТАБЛИЦА 24.6 Классификация сахарного диабета

Сахарный диабет типа I (деструкция β-клеток и абсолютная инсулиновая недостаточность)
Аутоиммунный
Идиопатический
Сахарный диабет типа II (сочетание инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток)
Генетические нарушения функции β-клеток
Сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY) из-за мутаций:
Ядерного фактора гепатоцитов 4α (*HNF4A*) — MODY1
Глюкокиназы (GCK) — MODY2
Ядерного фактора гепатоцитов 1α (*HNF1A*) — MODY3
Панкреатического и дуоденального гена-гомеобокса 1 (*PDX1*) — MODY4
Ядерного фактора гепатоцитов 1β (*HNF1B*) — MODY5
Фактора нейрогенной дифференцировки 1 (*NEUROD1*) — MODY6
Перманентный сахарный диабет новорожденных (активирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих синтез Kir6.2 и SUR1 соответственно)
Наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты (мутации митохондриальной ДНК (m.3243A → G))
Нарушения превращения проинсулина
Мутации гена инсулина
Генетические нарушения действия инсулина
Инсулинорезистентность типа A
Липоатрофический сахарный диабет (мутации *PPARG*)
Поражение экзокринной части поджелудочной железы
Хронический панкреатит
Панкреатэктомия и травма
Опухоль
Кистозный фиброз
Гемохроматоз
Фиброкалькулезная панкреатопатия
Поражение эндокринной части поджелудочной железы
Акромегалия
Синдром Кушинга
Гипертиреоз
Феохромоцитома
Глюкагонома
Инфекции
Цитомегаловирус
Вирус Коксаки B
Врожденная краснуха
Лекарственные препараты
Глюкокортикостероиды
Гормоны щитовидной железы
Интерферон-α
Ингибиторы протеазы
β-Адреномиметики
Тиазиды
Никотиновая кислота
Дифенин (дилантин)
Вакор (средство дератизации)
Наследственные синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом
Синдром Дауна
Синдром Клайнфельтера
Синдром Тернера
Синдром Прадера–Вилли
Гестационный сахарный диабет

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

[American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl. 1):S55–S60, 2008.]

циентов с СД типа II имеют избыточную массу тела. Данный тип СД обычно считают диабетом взрослых, но распространенность СД типа II среди детей и подростков быстро увеличивается [29].

В основе других типов СД лежат различные причины (*см.* далее). Необходимо подчеркнуть, что, хотя основные типы СД имеют разные патогенетические механизмы, отдаленные осложнения основных типов СД (поражения почек, глаз, нервов и кровеносных сосудов) одинаковы, как и основные причины инвалидизации и смерти. Патогенез основных типов СД обсудим отдельно, сначала кратко рассмотрим процесс нормальной секреции инсулина, а также механизм передачи сигнала от молекулы инсулина в клетку, поскольку эти аспекты являются ключевыми в понимании патогенеза СД.

ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ

В норме гомеостаз глюкозы регулируют три взаимосвязанных процесса: (1) образование глюкозы в печени; (2) поглощение и утилизация глюкозы периферическими тканями, главным образом скелетными мышцами; (3) влияние инсулина и антиинсулиновых гормонов, включая глюкагон, на поглощение и метаболизм глюкозы.

Инсулин и глюкагон оказывают на гомеостаз глюкозы разнонаправленные регулирующие эффекты. При голодании низкий уровень инсулина и высокий уровень глюкагона стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз (распад гликогена) в печени, а также снижают синтез гликогена, таким образом предотвращая развитие гипогликемии (уровень глюкозы в крови натощак отражает преимущественно продукцию глюкозы печенью). После приема пищи уровень инсулина возрастает в ответ на поступление большого количества глюкозы, а уровень глюкагона падает. Инсулин способствует поглощению и утилизации глюкозы тканями. Мышечная ткань является основным местом поглощения и утилизации глюкозы, поступающей с пищей, что имеет значение для предотвращения развития гипергликемии и поддержания гомеостаза глюкозы.

Регуляция секреции инсулина

Ген инсулина экспрессируется в β-клетках островков Лангерганса (*см.* рис. 24.26). Препроинсулин синтезируется из инсулиновой мРНК в гранулярной эндоплазматической сети и доставляется в аппарат Гольджи. В нем в результате серии протеолитических реакций образуются зрелый инсулин и *С-пептид* (концевой пептид). Зрелый инсулин и С-пептид накапливаются в секреторных гранулах и секретируются в эквимолярных количествах после физиологической стимуляции. Таким образом, уровень С-пептида служит отражением функции β-клеток: снижается в результате уменьшения их количества при СД типа I или увеличивается при инсулинорезистентной гиперинсулинемии.

Основным стимулирующим фактором синтеза и секреции инсулина является глюкоза [30]. При увеличении уровня глюкозы в крови она поступает в β-клетки поджелудочной железы с помощью инсулиннезависи-

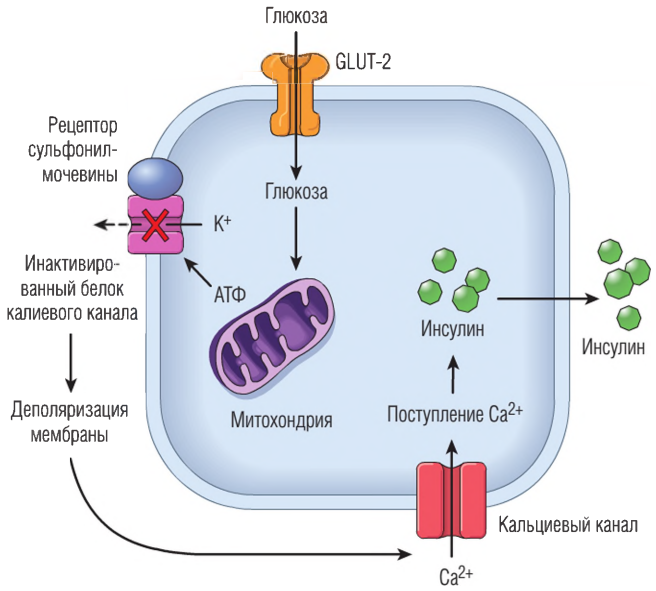


РИС. 24.27 Синтез и секреция инсулина. Транспорт глюкозы внутрь β-клеток опосредован GLUT-2 — инсулиннезависимым транспортером глюкозы. В β-клетке глюкоза подвергается окислению с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). АТФ блокирует рецептор внутреннего выпрямляющего калиевого канала на поверхности β-клетки. Сам рецептор является димерным комплексом, состоящим из рецептора сульфонилмочевины (SUR1) и белка калиевого канала (Kir6.2). Блокирование рецептора внутреннего выпрямляющего калиевого канала приводит к деполяризации мембраны, поступлению Ca^{2+} внутрь клетки через кальциевый канал и выделению накопленного инсулина из β-клеток. Сахароснижающие препараты сульфонилмочевины связываются с SUR1.

мого транспортера GLUT-2 (рис. 24.27). На мембране β-клеток экспрессируется АТФ-чувствительный калиевый канал, который состоит из двух субъединиц: внутреннего выпрямляющего калиевого канала (Kir6.2) и рецептора сульфонилмочевины (SUR1). SUR1 является местом связывания с пероральными сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины, используемыми для лечения СД (*см.* далее). Метаболизм глюкозы путем гликолиза сопровождается образованием АТФ, что приводит к увеличению цитоплазматического отношения АТФ/АДФ в β-клетках. Это подавляет активность АТФ-чувствительного калиевого канала, приводя к деполяризации мембраны и поступлению в клетку Ca^{2+} из внеклеточного пространства через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Повышение в результате этого уровня Ca^{2+} внутри клеток стимулирует секрецию инсулина, преимущественно за счет инсулина, накопленного в гранулах β-клеток. Это *фаза немедленного высвобождения инсулина*. Если секреторный стимул продолжает действовать, запускается *фаза отсроченного и продолжительного ответа*, т.е. фаза активного синтеза инсулина. Секрецию инсулина (но не его синтез) также стимулируют другие факторы, включая кишечные гормоны и некоторые аминокислоты (лейцин и аргинин).

Действие инсулина и его сигнальные пути

Инсулин является самым активным гормоном среди известных гормонов с анаболическим эффектом, которые влияют на синтез веществ и стимулируют рост клеток (рис. 24.28) [31]. Основной метаболической функцией инсулина является транспорт глюкозы в клетки организма, что повышает их энергообеспечение. В частности, это поперечнополосатые мышечные клетки (включая кардиомиоциты) и адипоциты (в меньшей степени). Все эти клетки вместе составляют ≈ 65% массы тела. Поглощение глюкозы в других периферических тканях, особенно в головном мозге, является инсулиннезависимым процессом. В мышечных клетках глюкоза накапливается в виде гликогена или окисляется с образованием АТФ. В жировой ткани глюкоза преимущественно накапливается в виде липидов. Кроме стимуляции синтеза липидов инсулин подавляет их расщепление в адипоцитах. Инсулин стимулирует поглощение аминокислот и синтез белков и ингибирует распад белков. Таким образом, анаболические эффекты инсулина обусловлены увеличением синтеза и снижением распада гликогена, жиров и белков. Кроме того, инсулин оказывает некоторые митогенные эффекты, включая инициацию синтеза ДНК в некоторых клетках и стимуляцию их роста и дифференцировки.

Понимание действия сигнального пути инсулина занимает центральное место в понимании патогенеза СД. Полное описание этой сложной схемы выходит за рамки данной книги, поэтому опишем только некоторые важные компоненты этого пути (рис. 24.29).

Рецептор инсулина является тетрамерным белком, состоящим из двух α-субъединиц (*внеклеточный домен*) и двух β-субъединиц (*внутриклеточный домен*). β-Субъединицы цитоплазматического домена обладают тирозинкиназной активностью. Инсулин,

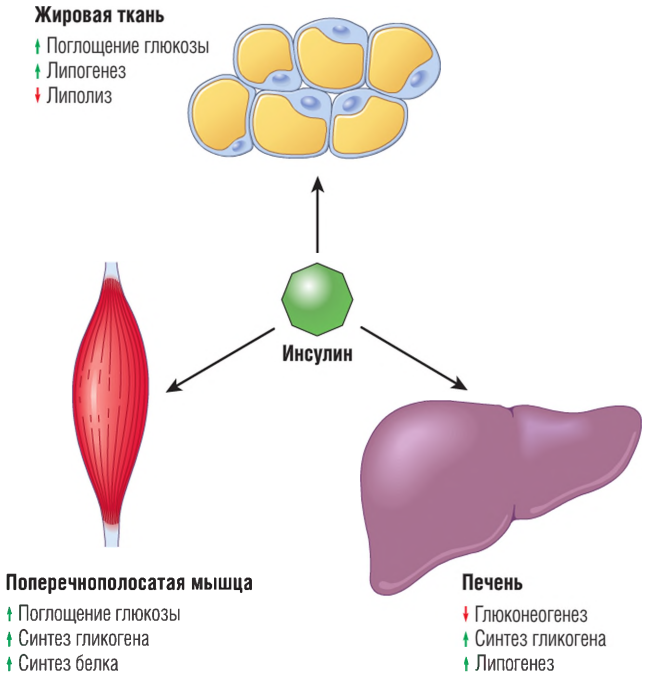


РИС. 24.28 Метаболические эффекты инсулина в поперечнополосатой мышце, жировой ткани и печени.

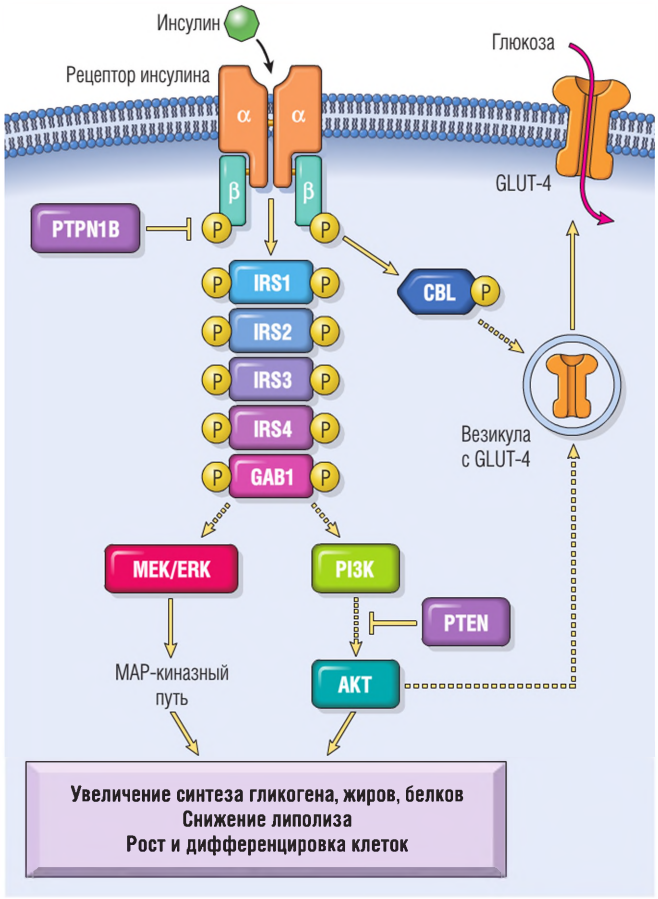


РИС. 24.29 Действие инсулина на клетки-мишени. Метаболические эффекты инсулина: стимуляция синтеза гликогена путем активации гликогенсинтазы, усиление синтеза белков и липогенеза, подавление липолиза (*см.* текст). Пунктирными стрелками обозначены белки-посредники и связи, не показанные на этой схеме.

связываясь с α-субъединицами, активирует тирозинкиназу β-субъединиц, что приводит к аутофосфорилированию рецептора и фосфорилированию (активации) некоторых внутриклеточных белковых субстратов, в частности семейства инсулинового рецептора (IRS), в которое входят IRS1–IRS4, и GAB1. Белковые субстраты активируют многоступенчатый сигнальный каскад, включающий сигнальные пути MAP-киназы и PI3K, которые опосредуют метаболическую и митогенную активность инсулина в клетке. Активация сигнального пути инсулина способствует перемещению и слиянию везикул, содержащих транспортер глюкозы GLUT-4, с плазматической мембраной, что стимулирует поглощение глюкозы. Данный процесс опосредован AKT, главным эффектором сигнального пути PI3K, и происходит через цитоплазматический белок CBL, который непосредственно фосфорилирует рецептор инсулина. Действие сигнального пути инсулина *in vivo* ослабляют некоторые эндогенные ингибиторы, которые влияют на его компоненты. Например, белок тирозинфосфатаза 1B (PTPN1B) дефосфорилирует рецептор инсулина и подавляет передачу его сигнала. Фосфатаза PTEN также может подавлять сигнал рецепторов инсулина, блокируя активацию AKT с помощью пути PI3K.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА I

СД типа I является аутоиммунным заболеванием, при котором островки Лангерганса разрушаются преимущественно эффекторными клетками иммунной системы, направленными против эндогенных антигенов β-клеток. СД типа I чаще всего развивается в детстве, манифестирует в период полового созревания и прогрессирует с возрастом. Однако заболевание может развиться в любом возрасте, включая поздний пожилой возраст, поэтому термин «ювенильный диабет» в настоящее время является устаревшим. Старое название «инсулинозависимый сахарный диабет» также было исключено из современной классификации СД, т.к. зависимость от инсулина не является постоянным отличительным признаком заболевания. Тем не менее выживаемость большинства пациентов с СД типа I зависит от инсулина; без инсулина у них развиваются серьезные метаболические нарушения, например кетоацидоз и кома. Описана редкая форма идиопатического СД типа I, при которой отсутствует аутоиммунный характер поражения [32].

Далее описан типичный иммуноопосредованный СД типа I. Как при большинстве аутоиммунных заболеваний, в патогенезе СД типа I основную роль играют генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды.

Генетическая предрасположенность. Эпидемиологические исследования показали более высокую конкордантность заболевания среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами, что свидетельствует о генетической основе СД типа I. При исследовании геномных взаимосвязей выделены множественные генные локусы, специфичные для СД типов I и II (*см.* далее). В настоящее время известно не менее 12 таких специфичных для СД типа I локусов [33, 34], самым важным из которых является локус HLA на хромосоме 6p21 (считают, что локус HLA вносит свой вклад в развитие ≈ 50% случаев СД типа I). В США 90–95% лиц с белым цветом кожи с СД типа I имеют гаплотипы HLA-DR3 или HLA-DR4, которые наблюдаются только у 40% лиц без СД.

Кроме того, 40–50% пациентов с СД типа I гетерозиготны по DR3/DR4, что наблюдается только у 5% лиц без СД. Для лиц с гаплотипом DR3 или DR4 в сочетании с гаплотипом DQ8 (который соответствует аллелям *DQA1*0301–DQB1*0302*) характерен очень высокий риск развития СД типа I у сибсов [35]. Полиморфизмы системы HLA расположены вблизи или в пептидсвязывающих зонах хромосом. Это приводит к тому, что аллели, ассоциированные с болезнью, кодируют синтез молекул, выступающих в роли антигенов. Однако пока неясно, отражает ли связь системы HLA с болезнью способность специфических молекул HLA непосредственно выступать в роли антигенов или система HLA способствует селекции и развитию толерантности Т-клеток (*см.* главу 6).

Некоторые не-HLA-гены также определяют предрасположенность к СД типа I. Первым идентифицированным геном, связанным с болезнью, но не принадлежащим системе главного комплекса гистосовместимости (MHC), был ген инсулина с вариабельным количеством тандемных повторов в промоторном регионе [36]. Механизм взаимосвязи этого гена с болезнью неизвестен, однако возможно, что полиморфизм не-HLA-генов влияет на уровень экспрессии инсулина в тимусе, таким образом нарушая отбор и инактивацию инсулин-реактивных Т-клеток (*см.* главу 6). Гены *CTLA4* и *PTPN22*, полиморфизмы которых ассоциируются с тиреоидитом Хашимото (*см.* ранее), также связаны с предрасположенностью к СД типа I. Поскольку белки CTLA-4 и PTPN-22 подавляют Т-клеточный ответ, полиморфизмы, нарушающие их функциональную активность, способствуют избыточной активации Т-клеток. Вопрос о том, существует ли другой механизм действия этих белков на развитие заболевания, остается открытым. Недавно открытым полиморфизмом является полиморфизм гена *CD25*, который кодирует синтез α-цепи рецептора IL-2. Предполагается, что этот полиморфизм приводит к снижению активности рецептора, который является ключевым в поддержании функциональной активности регуляторных Т-клеток [37]. При СД типа I идентифицировано множество других специфичных локусов в различных регионах хромосом, но затрагиваемые при этом гены не установлены.

Факторы окружающей среды. При СД типа I в качестве триггеров разрушения клеток островков Лангерганса могут выступать факторы окружающей среды, особенно вирусные инфекции. Установлена эпидемиологическая взаимосвязь между СД типа I и эпидемическим паротитом, краснухой, а также инфекциями, вызванными вирусом Коксаки B и цитомегаловирусом.

Роль вирусов в развитии аутоиммунной реакции можно объяснить как минимум тремя различными механизмами. *Первый механизм* заключается в неспецифическом поражении, при котором вирусы индуцируют повреждение клеток островков Лангерганса и воспаление, приводящее к высвобождению отдельных β-клеточных антигенов и активации аутореактивных Т-клеток. *Второй механизм* заключается в выработке вирусами белков, которые имитируют β-клеточные антигены. Иммунная реакция организма на вирусные белки повреждает и собственную ткань (*молекулярная мимикрия*). *Третий механизм*: вирусные инфекции, перенесенные в раннем возрасте (*провоцирующий вирус*), могут персистировать в некоторых тканях и вызывать в дальнейшем реинфекцию с высвобождением вируса (*преципитирующий вирус*), несущего антигенные детерминанты. Это приводит к иммунному ответу против инфицированных клеток островков Лангерганса. Этот третий механизм, также известный как *вирусное дежавю*, объясняет временной разрыв между перенесенной инфекцией и началом СД. Однако остается неясным, участвует ли какой-либо из этих механизмов в повреждении β-клеток, а также не выявлена вирусная инфекция, ставшая его причиной. Некоторые эпидемиологические и экспериментальные данные позволяют предположить, что инфекции могут выполнять и защитную функцию, однако механизмы такого протективного эффекта неизвестны. В ходе эпидемиологических исследований также не установлена взаимосвязь между вакцинациями в детском возрасте и развитием СД типа I [38].

Механизмы разрушения β-клеток. Несмотря на то что СД типа I часто манифестирует внезапно, аутоиммунный процесс до появления первых симптомов заболевания обычно идет в течение многих лет и сопровождается прогрессирующим снижением запасов инсулина (рис. 24.30) [39]. Классические проявления заболевания (гипергликемия и кетоз) наблюдаются на поздних стадиях болезни, когда разрушено > 90% β-клеток. Большой прогресс в понимании патогенеза СД типа I был достигнут при изучении мышей с экспериментальным СД без ожирения, у которых присутствовали признаки аутоиммунного разрушения клеток островков Лангерганса, наблюдаемые при СД типа I у человека. Основным иммунным нарушением при СД типа I является отсутствие аутотолерантности Т-клеток [40]. Утрата толерантности может быть результатом комбинации неполноценной делеции клонов аутореактивных Т-клеток в тимусе и нарушения функции регуляторных Т-клеток или резистентности эффекторных Т-клеток к подавляющим воздействиям регуляторных Т-клеток. В этих условиях аутореактивные Т-клетки не только выживают, но и реагируют на аутоантигены. Считается, что первоначальная активация этих клеток происходит в перипанкреатических

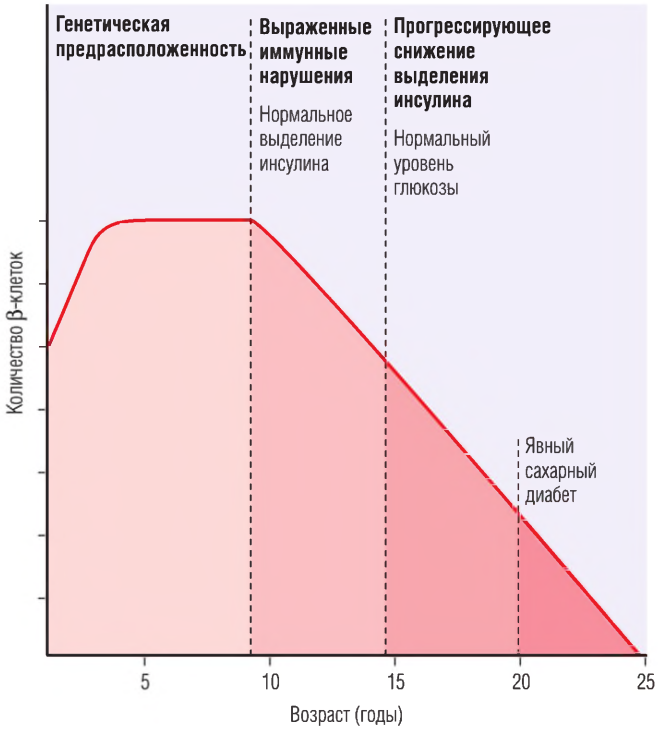


РИС. 24.30 Стадии развития сахарного диабета типа I. Провоцирующие факторы выделены жирным шрифтом [Eisenbarth GE: Type 1 diabetes: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986. Massachusetts Medical Society. All rights reserved].

лимфатических узлах, вероятно в ответ на антигены, высвобождающиеся из поврежденных клеток островков Лангерганса. Затем активированные Т-клетки перемещаются в поджелудочную железу, где повреждают β-клетки. В повреждении участвуют многочисленные популяции Т-клеток, включая T_H1-клетки, которые повреждают β-клетки, выделяя цитокины, в т.ч. IFN-γ и TNF, и цитотоксические Т-лимфоциты CD8+, которые непосредственно уничтожают β-клетки. Аутоантигенами клеток островков Лангерганса, служащих мишенями для иммунной реакции, являются инсулин, β-клеточный фермент декарбоксилаза глютаминовой кислоты (GAD) и аутоантиген 512 клеток островков Лангерганса (ICA512) [41].

В патогенезе СД типа I, вероятно, участвуют антитела, поскольку у большинства пациентов с этим заболеванием и членов их семей без симптомов СД, но с риском развития СД выявляются аутоантитела к антигенам клеток островков Лангерганса. Наличие антител к клеткам островков Лангерганса — прогностический маркер заболевания [42], однако не ясно, являются ли аутоантитела причиной повреждения или они вырабатываются в результате повреждения клеток островков Лангерганса.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА II

СД типа II является классическим примером мультифакториальной комплексной болезни. В его развитии играют существенную роль такие факторы, как малоподвижный образ жизни и особенности диеты, поскольку установлена взаимосвязь заболевания с ожирением. Также в патогенезе участвуют и генетические факторы, поскольку уровень конкордантности данного заболевания среди монозиготных близнецов варьирует от 35 до 60% (среди дизиготных близнецов он меньше в 2 раза). Такая конкордантность даже выше, чем при СД типа I, что указывает на бóльшую роль генетического компонента в патогенезе СД типа II. Кроме того, риск развития СД типа II у потомков повышается более чем в 2 раза, если оба родителя страдают этим заболеванием.

Дополнительными доказательствами генетической предрасположенности являются обнаруженные в ходе широкомасштабных исследований генных ассоциаций по крайней мере 12 специфичных локусов [43, 44]. Детальное описание результатов этих исследований не входит в задачи этой главы (будут приведены только несколько типичных примеров таких ассоциаций). Полимофизмы генов, связанных с функцией β-клеток и секрецией инсулина, определяют повышенный риск развития СД типа II. Самая характерная и воспроизводимая связь затрагивает фактор транскрипции 7, подобный фактору 2 (TCF7L2), на хромосоме 10q, кодирующий синтез фактора транскрипции сигнального пути *WNT*. Однако в отличие от СД типа I СД типа II не связан с генами, участвующими в обеспечении иммунной толерантности и регуляции (*HLA*, *CTLA4* и т.д.), и не имеет аутоиммунной основы.

Характерными для СД типа II метаболическими нарушениями являются: (1) снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность); (2) дисфункция β-клеток, которая проявляется неадекватной секрецией инсулина на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии. Инсулинорезистентность предшествует развитию гипергликемии и обычно на ранних стадиях СД сопровождается компенсаторной гиперфункцией β-клеток и гиперинсулинемией (рис. 24.31).

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это нарушение реакции тканей-мишеней на инсулин, которое приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами, уменьшению гликолиза и окисления жирных кислот в печени, а также нарушению подавления глюконеогенеза в печени. Результаты исследований на мышах, лишенных тканеспецифических инсулиновых рецепторов, позволяют предположить, что наибольший вклад в патогенез инсулинорезистентности *in vivo* вносит утрата чувствительности гепатоцитов к инсулину [45]. При инсулинорезистентности описаны различные функциональные дефекты сигнального пути инсулина (например, снижение фосфорилирования тирозина и увеличение фосфорилирования серина инсулинового рецептора и белков IRS), ослабляющие передачу сигнала [46].

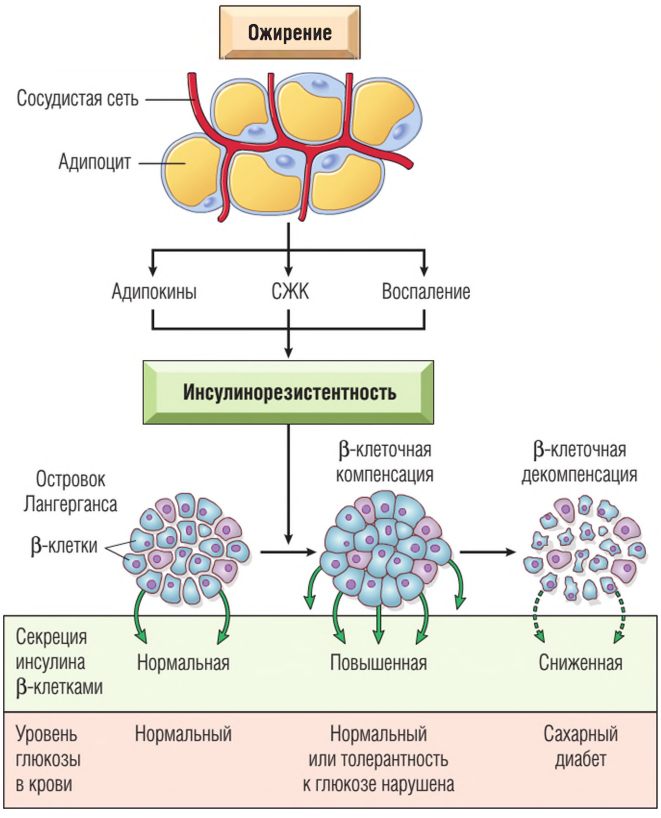


РИС. 24.31 Развитие сахарного диабета типа II. Инсулинорезистентность, связанная с ожирением, индуцирована адипокинами, свободными жирными кислотами (СЖК) и хроническим воспалением жировой ткани. β-клетки поджелудочной железы компенсируют инсулинорезистентность гиперсекрецией инсулина, однако через некоторое время возникает декомпенсация β-клеток и развивается сахарный диабет [Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006].

Самой важной причиной инсулинорезистентности является ожирение.

Ожирение и инсулинорезистентность. Эпидемиологическая взаимосвязь ожирения с СД типа II была установлена много лет назад, при этом особое значение имеет висцеральный тип ожирения (80%). Ожирение оказывает сильное влияние на чувствительность тканей к инсулину и, как следствие, на системный гомеостаз глюкозы. Инсулинорезистентность отмечается даже тогда, когда ожирение не сопровождается гипергликемией, что свидетельствует о фундаментальных нарушениях передачи сигнала инсулина при избытке липидов (*см.* далее). Риск развития СД повышается по мере увеличения индекса массы тела. При инсулинорезистентности важно не только абсолютное количество жира в организме, но также характер его распределения: абдоминальное (центральное) ожирение в большей степени ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, чем висцеральное (периферическое, т.е. в ягодичной области и подкожное).

Ожирение может снижать резистентность к инсулину различным образом (*см.* рис. 24.31) [47]:

- перекрестный анализ показал наличие отрицательной корреляции между уровнем ненасыщенных жирных кислот в плазме крови натощак и чувствительностью к инсулину. При ожирении в мышечной ткани и ткани печени часто значительно повышен уровень внутриклеточных триглицеридов, предположительно из-за большого количества циркулирующих ненасыщенных жирных кислот и отложения их в этих тканях. Висцеральная жировая ткань более «липолитическая», чем подкожная, что объясняет больший вред такого типа распределения жира. Избыточное количество внутриклеточных ненасыщенных жирных кислот перегружает пути их окисления, что приводит к накоплению в цитоплазме промежуточных продуктов обмена — диацилглицерола и церамида. Эти промежуточные продукты способны активировать сериновую и/или треониновую киназы, что приводит к аномальному фосфорилированию серина в молекулах инсулинового рецептора и белков IRS. В отличие от модифицирования тирозина фосфорилирование аминокислотных остатков серина ослабляет передачу сигнала инсулина. В норме инсулин подавляет глюконеогенез в печени путем блокады активности фосфоенолпируваткарбоксикиназы (первого фермента в этой цепи). Ослабление передачи сигнала инсулина позволяет этому ферменту усиливать глюконеогенез. При своем избытке свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой в качестве субстрата окисления, что подавляет гликолитические ферменты по механизму обратной связи и усугубляет имеющийся дисбаланс глюкозы;
- установлено, что жировая ткань является не только пассивным депо липидов, но и эндокринным органом, продуцирующим гормоны в ответ на изменения метаболического состояния. Идентифицированы различные белки, секретируемые жировой тканью в кровь, обозначаемые термином «адипокины» (*жировые цитокины*). Есть *прогипергликемические адипокины*, например резистин, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), и *антигипергликемические адипокины* — лептин и адипонектин. Лептин и адипонектин усиливают чувствительность к инсулину путем непосредственного повышения активности АМФ-активируемой протеинкиназы — фермента, способствующего окислению жирных кислот в печени и скелетных мышцах. При ожирении уровень адипонектина снижается, что способствует развитию инсулинорезистентности. Необходимо отметить, что АМФ-активируемая протеинкиназа также является мишенью для метформина, который обычно используют в качестве перорального сахароснижающего препарата [48];
- жировая ткань также секретирует различные провоспалительные цитокины типа TNF, IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (привлекает макрофаги к местам отложения жира). Эксперименты показали, что снижение уровня провоспалительных цитокинов повышает чувствительность к инсулину. Эти цитокины индуцируют инсулинорезистентность, усиливая клеточный стресс, что в конечном итоге приводит к активации многочисленных сигнальных каскадов, препятствующих действию инсулина в периферических тканях;
- рецептор γ, активирующий пролиферацию пероксисом (*PPARγ*), является ядерным рецептором и фактором транскрипции, который экспрессируется в жировой ткани и играет важную роль в дифференцировке адипоцитов. Тиазолидины (класс антидиабетических препаратов) действуют как агонисты лигандов для PPARγ, улучшая чувствительность к инсулину. Активация PPARγ стимулирует секрецию антигипергликемических адипокинов (типа адипонектина) и перемещает процесс отложения ненасыщенных жирных кислот из печени и скелетных мышц в жировую ткань. Как будет сказано далее, редкие мутации гена *PPARG*, сопровождающиеся серьезным нарушением его функции, могут привести к развитию моногенной формы СД.

Дисфункция β-клеток

При СД типа II β-клетки, по-видимому, со временем исчерпывают свои возможности адаптироваться к длительной инсулинорезистентности периферических тканей. На ранних стадиях инсулинорезистентности, как и при ожирении, секреция инсулина в ответ на любой уровень глюкозы усиливается гораздо больше, чем в норме. Такая гиперинсулинемия является компенсаторным ответом организма на инсулинорезистентность периферических тканей и часто годами поддерживает нормальный уровень глюкозы в плазме крови. После истощения компенсаторных возможностей β-клеток развивается прогрессирующая гипергликe-

мия. Факт, что не у всех лиц с ожирением и инсулинорезистентностью развивается явный СД, позволяет предположить наличие наследственных факторов, предрасполагающих к β-клеточной недостаточности. Например, результаты современных исследований показывают, что аллельные варианты гена *TCF7L2*, связанные с высоким риском развития СД типа II (*см.* ранее), сопровождаются снижением секреции инсулина клетками островков Лангерганса и указывают на предрасположенность к β-клеточной недостаточности [49]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе дисфункции β-клеток при СД типа II, являются многофакторными и часто перекрываются механизмами инсулинорезистентности. Так, избыток ненасыщенных жирных кислот и ослабление сигнала инсулина способствуют развитию как инсулинорезистентности, так и β-клеточной недостаточности. Препараты типа метформина, усиливающие окисление жирных кислот путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы (*см.* ранее), также улучшают функцию β-клеток, тем самым подчеркивая наличие общих патогенетических механизмов у инсулинорезистентности и β-клеточной недостаточности. У лиц с длительно существующим СД типа II характерным признаком заболевания является отложение амилоида в островках Лангерганса (90% случаев). Некоторые исследователи считают, что амилоид в островках Лангерганса оказывает непрямое токсическое действие на их клетки, аналогично действию амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера (*см.* главу 28).

ПАТОГЕНЕЗ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Несмотря на то что генетические причины СД редки, изучение их значительно улучшает наше понимание заболевания. Моногенные формы СД классифицируют отдельно от СД типов I и II (*см.* табл. 24.6). Как будет сказано далее, моногенные формы СД возникают в результате первичного нарушения функции β-клеток или в результате нарушения передачи сигнала от инсулина к рецептору инсулина.

Генетические нарушения функции β-клеток. 1–2% пациентов с СД имеют первичное нарушение функции β-клеток, без утраты их количества и/или изменения процесса выделения инсулина. Причинами такой моногенной формы СД являются гетерогенные генетические нарушения, характеризующиеся: (1) аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью; (2) ранним началом (обычно в возрасте до 25 лет и даже в период новорожденности) в отличие от СД типа II, который у большинства пациентов развивается после 40 лет; (3) отсутствием ожирения; (4) отсутствием аутоантител к β-клеткам. Из-за генетической гетерогенности симптомы заболевания варьируют от легкой персистирующей гипергликемии до тяжелого СД, при котором нужно введение инсулина.

Наибольшую подгруппу моногенных форм СД традиционно обозначали термином «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (MODY) из-за некоторого сходства с СД типа II и развития у молодых пациентов. MODY может возникнуть в результате гемизиготной мутации одного из 6 генов, сопровождающейся утратой функции (*см.* табл. 24.6). Глюкокиназа, участвующая в патогенезе MODY2, является ферментом, который катализирует перенос фосфата от АТФ к глюкозе (первая и лимитирующая скорость реакция в цикле метаболизма глюкозы). Глюкокиназа β-клеток контролирует вступление глюкозы в гликолитический цикл, который в конечном итоге связан с секрецией инсулина. Мутации гена *GCK* повышают порог чувствительности к глюкозе, что запускает выделение инсулина и умеренное увеличение уровня глюкозы в крови натощак (*наследственная мягкая тощаковая гипергликемия*). У ≈ 50% женщин-носителей мутаций гена *GCK* развивается *гестационный сахарный диабет* (любая степень нарушения толерантности к глюкозе во время беременности). У 2–5% женщин с гестационным СД, а также у родственников первой линии пациентов с СД присутствуют мутации гена *GCK*. Другие 5 мутантных генов при MODY кодируют синтез факторов транскрипции, которые контролируют экспрессию инсулина в β-клетках и количество этих клеток. Один из таких факторов — *IPF1* (также известный как *PDX1*) — играет основную роль в развитии поджелудочной железы.

Перманентный сахарный диабет новорожденных (необходимо отличать от транзиторной гипергликемии новорожденных) развивается в результате мутаций генов *KCNJ11* и *ABCC8*, которые кодируют синтез субъединиц Kir6.2 и SUR1 АТФ-чувствительного калиевого канала соответственно (*см.* рис. 24.27) [50, 51]. Инактивация этого канала необходима для деполяризации клеточной мембраны и секреции инсулина β-клетками. Мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* вызывают нерегулируемую активацию калиевого канала, гиперполяризацию мембраны и СД с гипоинсулинемией. Перманентный СД новорожденных проявляется тяжелой гипергликемией и кетоацидозом, а в 20% случаев СД сопутствуют неврологические нарушения (в частности, эпилепсия).

Наследуемый по материнской линии *синдром сахарного диабета и глухоты* возникает в результате мутаций митохондриальной ДНК [52]. Нарушение синтеза митохондриальной АТФ в метаболически активных клетках островков Лангерганса приводит к снижению секреции инсулина. Этот вариант СД сопровождается двухсторонней нейросенсорной тугоухостью.

Недавно были описаны мутации гена инсулина, которые проявляются моногенной формой СД, чаще всего развивающегося в неонатальном периоде, а также в детском возрасте и у подростков [53].

Генетические нарушения действия инсулина. В редких наблюдениях тяжелую инсулинорезистентность, сопровождающуюся развитием гиперинсулинемии и СД (инсулинорезистентность типа А), вызывают мутации гена рецептора инсулина, при которых нарушаются процесс синтеза этого рецептора и процесс связывания его с инсулином или изменяется активность рецептора тирозинкиназы. У таких пациентов часто бархатистая гиперпигментированная кожа (*акантокератодермия*). У женщин с инсулинорезистентностью

зистентностью типа А нередко наблюдаются синдром поликистозных яичников и повышенный уровень андрогенов.

Липоатрофический сахарный диабет, как следует из названия, характеризуется гипергликемией с утратой жировой ткани преимущественно в подкожно-жировом слое. Это редкое наследственное нарушение проявляется инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией, акантокератодермией и аномальным отложением липидов в печени (*жировым гепатозом*, или *стеатозом печени*). Описаны многочисленные виды липоатрофического СД, которые вызваны различными мутациями. У пациентов с доминантно-негативными мутациями ДНК-связывающего домена PPARG, нарушающими функцию PPARγ дикого типа в ядре, развивается тяжелая инсулинорезистентность [54]. Как указано ранее, самые распространенные полиморфизмы *PPARG* ассоциируются с предрасположенностью к развитию СД типа II. Возможность лекарственного воздействия на PPARγ — это перспективный метод лечения СД, направленный на повышение чувствительности к инсулину.

ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Длительно существующий СД любого типа характеризуется развитием серьезных осложнений, обусловленных поражением артерий мышечного типа крупного и среднего калибра (*макроангиопатией*), а также дисфункцией капилляров в органах-мишенях (*микроангиопатией*). Макроангиопатия у лиц с СД приводит к *быстропрогрессирующему атеросклерозу* с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и гангрены нижних конечностей. Микроангиопатия сильнее всего проявляется в сетчатке, почках и периферических нервах, приводя к диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии соответственно.

Патогенез осложнений СД многофакторный, однако ключевую роль, вероятно, играет персистирующая гипергликемия (*«глюкотоксичность»*). По результатам широкомасштабных рандомизированных исследований установлено, что ведущая роль в профилактике поздних осложнений СД принадлежит контролю уровня глюкозы в крови. Гликемический контроль в этих исследованиях осуществляли, определяя уровень *гликозилированного гемоглобина* — Hb_{A1C}, который образуется в результате не опосредованного ферментами ковалентного присоединения остатка глюкозы к гемоглобину в эритроцитах. Hb_{A1C} обеспечивает гликемический контроль на протяжении всей жизни эритроцитов (120 дней), и его уровень в течение суток изменяется минимально. Согласно рекомендациям American Dietetic Association, Hb_{A1C} у пациентов с СД должен оставаться на уровне менее 7%. Важно подчеркнуть, что гипергликемия — не единственный фактор, ответственный за развитие поздних осложнений СД. В числе других — инсулинорезистентность и сопутствующие заболевания, например ожирение.

Существует по крайней мере три механизма повреждающего воздействия длительно существующей гипергликемии на периферические ткани, но какой из них является основным, пока неясно.

Образование конечных продуктов гликирования. Конечные продукты гликирования (AGE) образуются в результате не опосредованных ферментами реакций между внутриклеточными предшественниками бикарбонатов, которые являются производными глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон), и аминогруппами внутри- и внеклеточных белков.

Скорость образования AGE при гипергликемии значительно повышается. AGE связываются со специфическим рецептором RAGE, который экспрессируется на клетках воспаления (макрофагах и Т-лимфоцитах), эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Отрицательное влияние сигнала AGE и RAGE на сосудистую систему заключается в: (1) выделении провоспалительных цитокинов и факторов роста из макрофагов интимы; (2) образовании активных форм кислорода в эндотелиальных клетках; (3) усилении воздействия прокоагулянтов на эндотелиальные клетки и макрофаги; (4) усилении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и увеличении синтеза основного вещества соединительной ткани. Действительно, гиперэкспрессия RAGE в эндотелиоцитах у мышей с СД усиливает повреждение крупных сосудов и приводит к прогрессированию микроангиопатии, тогда как у мышей, лишенных рецептора RAGE, скорость этих процессов уменьшается [55, 56]. Разработаны антагонисты RAGE, которые проходят клинические испытания в лечении СД. Помимо рецептор-опосредованных эффектов AGE могут «сшивать» между собой внеклеточные белки. Такое «сшивание» молекул коллагена типа I в стенке крупных сосудов снижает ее эластичность и устойчивость к перерастяжению и усиливает повреждение эндотелия (*см.* главу 11). Кроме того, «сшивание» молекул коллагена типа IV в базальных мембранах снижает адгезию эндотелиальных клеток к стенке сосуда и увеличивает экстравазацию жидкости. Белки, «сшитые» AGE, устойчивы к протеолитическому расщеплению. Таким образом, «сшивание» препятствует удалению поврежденных белков, что способствует их накоплению. AGE-модифицированные компоненты внеклеточного вещества также удерживают негликилированную плазму крови и белки плазмы. В крупных сосудах удержание липопротеинов низкой плотности усиливает отложение холестерина в интиме и ускоряет атерогенез (*см.* главу 11). В капиллярах, включая капилляры почечных клубочков, белки плазмы, например альбумин, связываются с гликозилированной базальной мембраной, в результате происходит ее утолщение, что является характерным признаком диабетической микроангиопатии.

Активация протеинкиназы С. Активация внутриклеточной протеинкиназы С ионами кальция и вторичным мессенджером диацилглицеролом является важным путем передачи сигнала во многих клетках организма. Внутриклеточная гипергликемия стимулирует синтез диацилглицерола *de novo* из промежуточных продуктов гликолиза, что активирует протеинкиназу С. Многочисленные нисходящие эффекты активации протеинкиназы С включают:

- продукцию проангиогенного VEGF, участвующего в неоваскуляризации, характерной для диабетической ретинопатии (*см.* главу 29);
- повышение концентрации вазоконстриктора эндотелина-1 и снижение концентрации вазодилататора оксида азота вследствие уменьшения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота;
- выделение профибриногенных факторов, таких как TGF-β, приводящее к повышению отложения белков во внеклеточном матриксе и базальной мембране;
- выделение ингибитора активатора плазминогена типа 1, что ведет к снижению фибринолиза и, возможно, тромбозу;
- выделение провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками сосудов.

Очевидно, что некоторые эффекты AGE и активированной протеинкиназы С перекрываются, но все они способствуют развитию осложнений, связанных с диабетической микроангиопатией. Клинические испытания лечения диабетической ретинопатии ингибитором протеинкиназы С рубоксистаурином показывают обнадеживающие результаты [57]. Путь активации протеинкиназы С исследуют в качестве терапевтической мишени при диабетической нефропатии (*см.* главу 20).

Внутриклеточная гипергликемия и нарушение пути метаболизма полиола. В некоторых тканях, которым для поглощения глюкозы не нужен инсулин (например, нервах, хрусталике, почках, кровеносных сосудах), длительная внеклеточная гипергликемия приводит к повышению концентрации глюкозы внутри клеток этих тканей, где она метаболизируется ферментом альдозоредуктазой при участии кофермента никотинамиддениндинуклеотидфосфата (NADP) до сорбитола, полиола и в конечном итоге до фруктозы. NADP — необходимый кофермент для глутатионредуктазы в реакции регенерации глутатиона. Глутатион является одной из важнейших антиоксидантных систем клетки (*см.* главу 1), и любое снижение уровня глутатиона повышает чувствительность клетки к окислительному повреждению. На фоне постоянной гипергликемии прогрессирующее истощение внутриклеточного NADP под действием альдозоредуктазы нарушает регенерацию глутатиона, повышая восприимчивость клеток к окислительному повреждению. Длительная гипергликемия является главной причиной развития диабетической нейропатии (*глюкозная нейротоксичность*) [58]. Несмотря на то что результаты клинических исследований ингибитора альдозоредуктазы пока неутешительны, воздействие на этот путь с целью предотвращения развития осложнений СД остается перспективным.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕГО ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Патологические изменения в поджелудочной железе разнообразны и не обязательно резко выражены. Самые значимые морфологические изменения обусловлены многочисленными системными поздними осложнениями СД. Время манифестации осложнений СД, их тяжесть и то, какой орган (органы) будет поражен, значительно варьирует у лиц с одним и тем же типом СД. При хорошем контроле СД начало осложнений удается отсрочить. У большинства пациентов обнаруживаются морфологические изменения в артериях (*диабетическая макроангиопатия*), базальной мембране мелких сосудов (*диабетическая микроангиопатия*), почках (*диабетическая нефропатия*), сетчатке (*диабетическая ретинопатия*), нервах (*диабетическая нейропатия*) и других тканях (рис. 24.32). Эти изменения выявляются при СД типов I и II.

Морфология. Изменения в *поджелудочной железе* непостоянны и редко имеют диагностическое значение. Характерные изменения чаще выявляют при СД типа I. Могут присутствовать один или несколько из следующих признаков:

- *уменьшение количества и размера островков Лангерганса.* Этот признак чаще всего присутствует при СД типа I, особенно при быстро развивающемся заболевании. Большинство островков Лангерганса имеют небольшой размер и плохо различимы;
- *лейкоцитарные инфильтраты в островках Лангерганса* (*инсулит*) представлены преимущественно Т-лимфоцитами и сходны с инфильтратами в экспериментальных животных моделях аутоиммунного СД (рис. 24.33А). Лимфоцитарные инфильтраты можно наблюдать уже при первых клинических проявлениях СД типа I. Распределение инфильтратов может быть очень неоднородным. Также могут определяться эозинофильные инфильтраты, особенно при СД новорожденных (дети умирают в раннем постнатальном периоде);
- при СД типа II возможно небольшое *снижение количества клеток в островках* Лангерганса, определяемое только с помощью специальных морфометрических исследований;
- *отложение амилоида* в островках Лангерганса при СД типа II начинается с перикапиллярных участков и межклеточных пространств. В запущенной стадии заболевания островки Лангерганса могут быть практически полностью замещены амилоидом (*см.* рис. 24.33Б), также может наблюдаться их фиброз. Сходные изменения обнаруживают у пожилых людей без СД (вероятно, это признак нормального старения организма);
- *увеличение количества и размера островков Лангерганса* — типичное изменение у новорожденных без СД, родившихся от матерей с СД. Предположительно островки Лангерганса у плода подвергаются гиперплазии в ответ на гипергликемию у матери.

Диабетическая макроангиопатия. СД приводит к значительным изменениям в сосудистой системе. При СД часто наблюдается дисфункция эндотелия (*см.* главу 11), которая предрасполагает к развитию атеросклероза и другим сердечно-сосудистым заболеваниям из-за повреждающего воздействия длительной гипергликемии и инсулинорезистентности на сосудистую систему. Признаком диабетической макроангиопатии является быстропрогрессирующий атеросклероз, поражающий аорту и артерии крупного и среднего калибра. Атеросклероз при СД не отличается от атеросклероза у лиц без СД, за исключением большей выраженности и

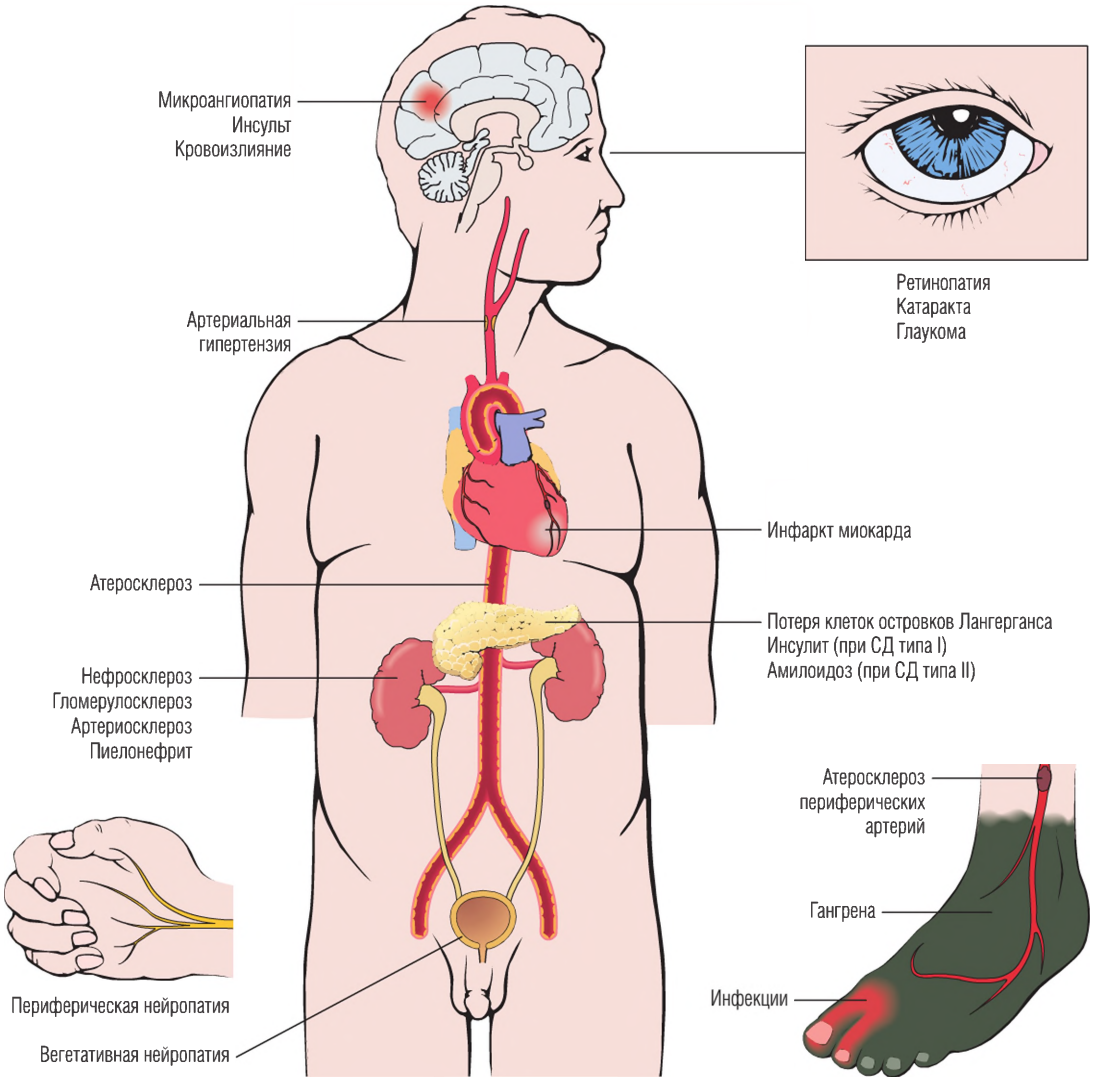


РИС. 24.32 Поздние осложнения сахарного диабета (СД).

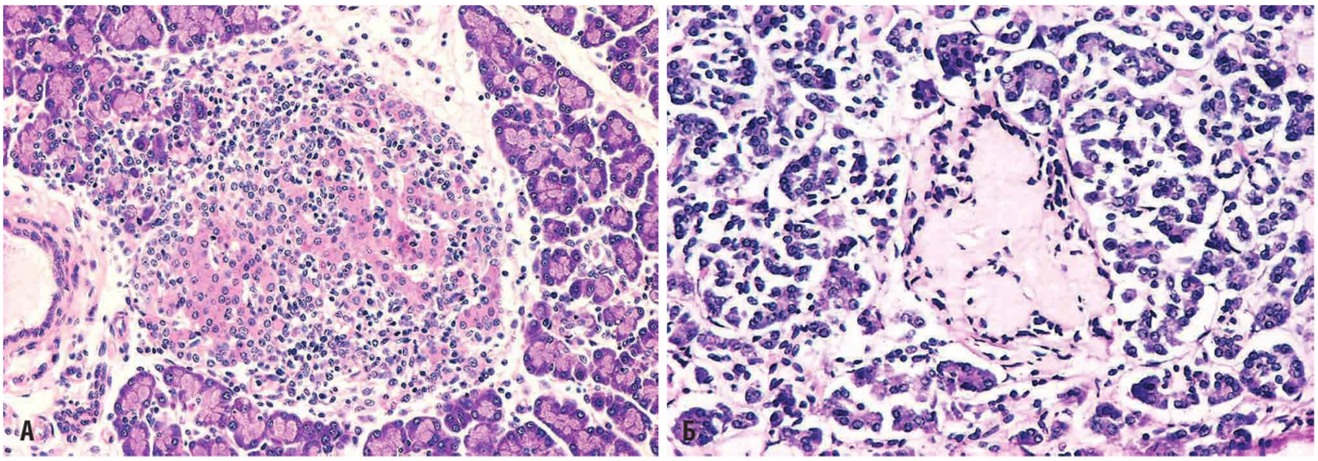


РИС. 24.33 **(А)** Инсулит у крыс (линия BB) с аутоиммунным диабетом. Также наблюдается у человека при сахарном диабете типа I. **(Б)** Амилоидоз островка Лангерганса при сахарном диабете типа II [предоставлено Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worchester, MA — А].

более раннего начала (*см.* главу 11). Инфаркт миокарда, вызванный атеросклерозом коронарных артерий, является самой частой причиной смерти лиц, страдающих СД. У лиц с преддиабетом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повышен. Инфаркт миокарда одинаково часто развивается у женщин и мужчин с СД. Напротив, инфаркт миокарда редко наблюдается у женщин репродуктивного возраста, не страдающих СД. Гангрена нижних конечностей в результате поражения сосудов в ≈ 100 раз чаще возникает у лиц с СД по сравнению с общей популяцией. Крупные почечные артерии также имеют выраженные атеросклеротические изменения, но наибольшее повреждающее воздействие на почки при СД происходит на уровне клубочков и микроциркуляторного русла.

Гиалиновый артериолосклероз. Это поражение сосудов, связанное с гипертензией (*см.* главы 11, 20). Гиалиновый артериолосклероз наблюдается часто и более выражен у пациентов с СД, однако не является специфическим для СД поражением и может быть у пожилых лиц без СД и без гипертензии. Гиалиновый артериолосклероз проявляется аморфным утолщением стенки артериол, что приводит к сужению просвета сосуда (рис. 24.34). У лиц с СД гиалиновый артериолосклероз ассоциируется не только с длительностью заболевания, но и с уровнем артериального давления.

Диабетическая микроангиопатия. Одним из наиболее характерных признаков СД является диффузное утолщение базальных мембран, которое наиболее выражено в капиллярах кожи, скелетных мышц, сетчатки, почечных клубочков и мозговом слое почек, также оно может быть в таких бессосудистых структурах, как почечные канальцы, капсула Боумена, периферические нервы, а также в плаценте. Важно отметить, что, несмотря на увеличение толщины базальных мембран, капилляры при СД становятся более проницаемы для белков плазмы, чем неизмененные капилляры. Диабетическая микроангиопатия лежит в основе развития диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии и некоторых форм диабетической нейропатии. Похожая микроангиопатия обнаруживается у пожилых пациентов без СД, но редко достигает такой же степени выраженности, как у пациентов с длительным СД.

Диабетическая нефропатия. Почки — основная мишень при СД. Почечная недостаточность является второй по частоте причиной смерти при СД после инфаркта миокарда. Возможны 3 типа поражения почек: (1) поражение почечных клубочков; (2) поражение почечной сосудистой системы, главным образом артериолосклерозом; (3) пиелонефрит, включая некротизирующий папиллит.

Самые значимые изменения клубочков — утолщение базальной мембраны капилляров, диффузный склероз мезангия и узелковый гломерулосклероз.

Утолщение базальной мембраны капилляров клубочков присутствует во всех наблюдениях диабетической нефропатии и является неотъемлемым компонентом диабетической микроангиопатии. Утолщение базальной мембраны капилляров можно выявить только с помощью электронной микроскопии (рис. 24.35). Результаты морфометрических исследований показали, что процесс утолщения начинается через 2 года после манифестации СД типа I, а через 5 лет толщина увеличивается на 30% от нормы. Утолщение прогрессирует и обычно сочетается с расширением области мезангия. Одновременно происходит утолщение базальной мембраны канальцев почек (рис. 24.36).

Диффузный склероз мезангия заключается в диффузном увеличении его объема. На ранних стадиях заболевания может определяться умеренная пролиферация мезангиальных клеток, но она не является основным проявлением этого поражения. Увеличение объема мезангия обычно сопровождается утолщением базальной мембраны капилляров клубочков. Накапливающийся мезангиальный матрикс является PAS-положительным (рис. 24.37). По мере прогрессирования заболевания увеличение объема мезангия может принимать узелковый характер и коррелирует с нарушением функции почек, проявляющимся, например, протеинурией.

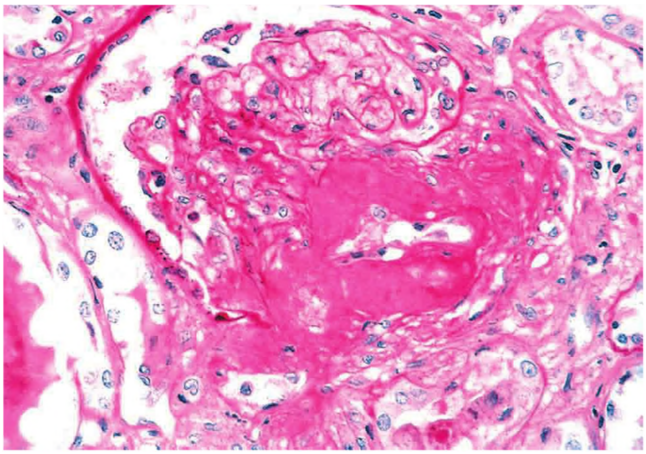


РИС. 24.34 Тяжелый гиалиновый артериолосклероз почек. Отмечается выраженное аморфное утолщение сосудистой стенки извитой приносящей артериолы (PAS-реакция) [предоставлено M.A. Venkatachalam, MD, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX].

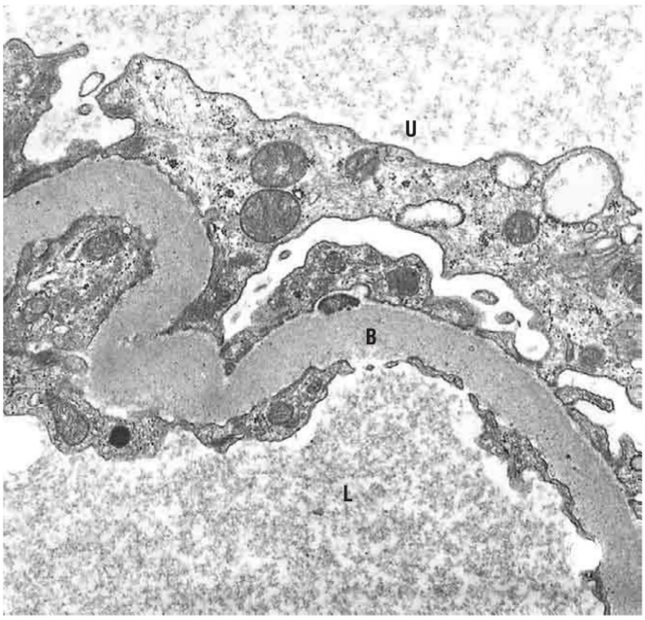


РИС. 24.35 Электронная микрофотография. Почечный клубочек с выраженным утолщением базальной мембраны (B) при сахарном диабете. L — просвет капилляра клубочка; U — пространство Диссе [предоставлено Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT].

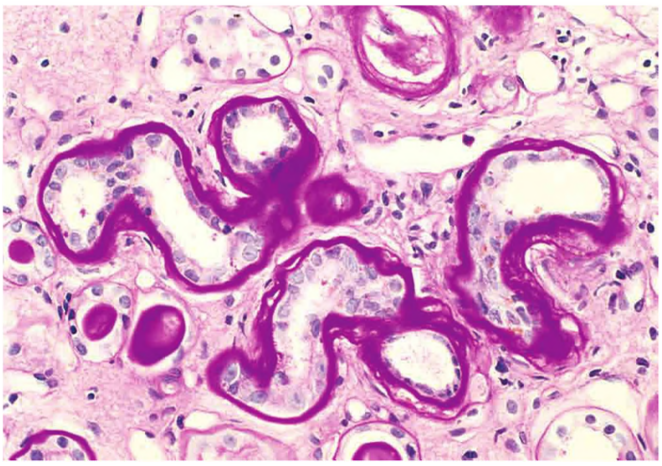


РИС. 24.36 В корковом веществе почки у пациента с сахарным диабетом отмечается утолщение базальной мембраны канальцев (PAS-реакция).

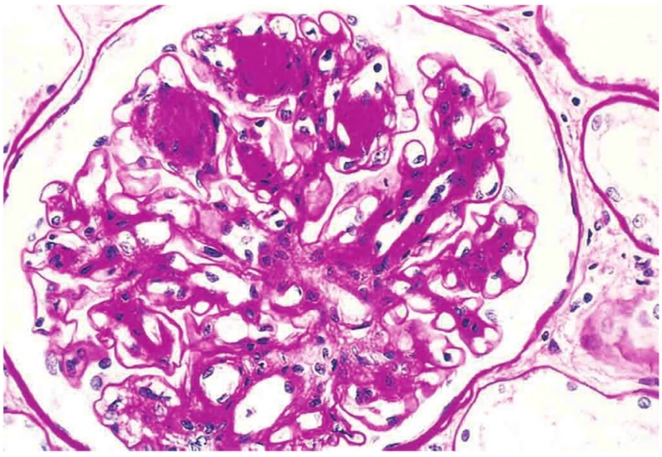


РИС. 24.37 Диффузный и узелковый гломерулосклероз (PAS-реакция). Определяются диффузное увеличение объема мезангиального матрикса и характерные бесклеточные PAS-положительные узлы.

Узелковый гломерулосклероз (*внутрикапиллярный гломерулосклероз*, или *болезнь Киммелстила–Уилсона*) характеризуется наличием в периферических отделах пораженных клубочков PAS-положительных узлов овоидной или округлой формы, часто слоистых. Узлы локализуются в мезангиальном стержне гломерулярных долек и могут быть окружены петлями капилляров (*см.* рис. 24.37), в т.ч. с дилатированными капиллярами. В узлах часто определяются признаки мезангиолизиса — стирание границ между мезангием и капиллярами и разрушение участков, где капилляры фиксируются к мезангиальному стержню, что приводит к формированию микроаневризм из-за перерастяжения капилляров под давлением внутри них. Обычно в пределах одного клубочка в поражение вовлекаются не все дольки, но даже в непораженных дольках и клубочках определяется диффузный мезангиальный склероз. Поскольку заболевание прогрессирует, отдельные узлы, увеличиваясь, могут сдавливать капилляры, замещая собою клубочек. Такие узелковые поражения часто сопровождаются выраженным накоплением гиалинового вещества в петлях капилляров (*фибриновые шапочки*) или вблизи капсулы Боумена (*капсульные капли*). Признаки гиалиноза определяются как в приносящих, так и в выносящих артериолах. Из-за поражения клубочков и артериол в почках возникают ишемия, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз и размеры почек обычно уменьшаются (рис. 24.38). Узелковый гломерулосклероз развивается у ≈ 15–30% лиц с длительным СД, в большинстве наблюдений сопровождается почечной недостаточностью.

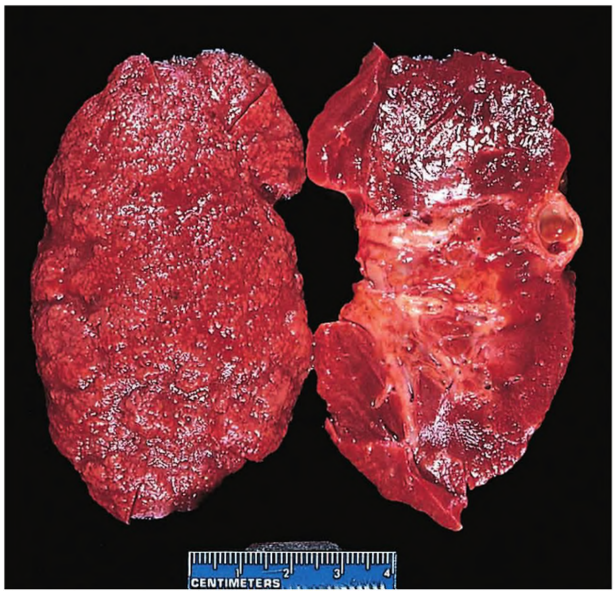


РИС. 24.38 Нефросклероз у пациента с длительным сахарным диабетом. Почка рассечена продольно, поверхность почки диффузно-зернистая (*слева*), а кортикальный слой резко истончен (*справа*). Определяются неравномерные втяжения, являющиеся результатом пиелонефрита, и субкортикальные кисты (*справа по краю*).

Почечный атеросклероз и артериолосклероз являются компонентами диабетической макроангиопатии. Почки при СД поражаются чаще и серьезнее, чем другие органы; при этом изменения артерий и артериол почек одинаковы. Гиалиновый артериолосклероз поражает не только приносящие, но и выносящие артериолы. Артериолосклероз выносящих артериол у лиц без СД практически не наблюдается.

Пиелонефрит представляет собой острое или хроническое воспаление почек, которое обычно начинается в интерстициальной ткани, а затем распространяется и вовлекает канальцы. У лиц, страдающих СД, может развиться как острая, так и хроническая форма пиелонефрита, но заболевание протекает тяжелее, чем у лиц без СД. У лиц с СД значительно чаще наблюдается специфический тип острого пиелонефрита — *некротизирующий папиллит*, или *некроз сосочков*.

Поражения глаз при СД — ретинопатия, катаракта или глаукома. Морфологические признаки этих заболеваний обсуждены в главе 29.

Диабетическая нейропатия возникает, когда при СД поражается центральная и периферическая нервная система. Морфология этих изменений описана в главе 27.

СИМПТОМЫ

Сложно кратко описать разнообразные клинические проявления СД. Обсудим только наиболее характер-

ные его признаки. Раньше считали, что СД типа I развивается преимущественно у пациентов в возрасте до 18 лет, но в настоящее время известно, что СД типа I может развиться в любом возрасте. В течение первых двух лет после развития явного СД типа I потребность в экзогенном инсулине может быть минимальной благодаря продолжающейся секреции эндогенного инсулина. После этого резервные возможности β-клеток истощаются, и потребность в инсулине резко возрастает. Несмотря на то что разрушение β-клеток — длительный процесс, переход от нарушения толерантности к глюкозе к явному СД может быть внезапным. Часто его провоцируют различные состояния, например инфекции, которые также сопровождаются увеличением потребности в инсулине.

Начало явного СД определяют по наличию таких признаков, как полиурия, полидипсия, полифагия, а в тяжелых случаях — кетоацидоз, возникающий в результате нарушения обмена веществ. Поскольку инсулин является главным анаболическим гормоном, его дефицит приводит к катаболическому состоянию, которое затрагивает не только обмен глюкозы, но и метаболизм жиров и белков. В этих метаболических нарушениях определенную роль также играет относительное повышение секреции противоинсулярных гормонов (глюкагона, гормона роста, адреналина). Усвоение глюкозы мышцами и жировой тканью резко снижается или вообще отсутствует. В печени и мышцах не только прекращается накопление гликогена, но и истощаются его запасы вследствие гликогенолиза. Возникающая в результате этих процессов гипергликемия повышает порог реабсорбции глюкозы почками, что приводит к глюкозурии. Глюкозурия индуцирует осмотический диурез и *полиурию*, которая, в свою очередь, приводит к избыточной потере жидкости и электролитов (рис. 24.39). Потеря жидкости в сочетании с гиперосмолярностью, возникающей в результате повышения уровня глюкозы в крови, истощает внутриклеточные запасы воды, что стимулирует осморецепторы центра жажды в головном мозге, и развивается сильная жажда (*полидипсия*). Из-за недостатка инсулина обмен сдвигается от инсулин-опосредованного анаболизма к катаболизму белков и жиров. Происходит протеолиз, а аминокислоты, образовавшиеся в результате глюконеогенеза, печень утилизирует и использует в качестве блокаторов глюкозы. Катаболизм белков и жиров приводит к отрицательному энергетическому балансу, что повышает аппетит (*полифагия*). Так формируется классическая диабетическая триада: *полиурия*, *полидипсия* и *полифагия*. Несмотря на повышенный аппетит, преобладающий катаболизм приводит к снижению массы тела и мышечной слабости. Сочетание полифагии и снижения массы тела является парадоксальным состоянием, при котором практически всегда следует заподозрить СД.

Диабетический кетоацидоз — серьезное осложнение СД типа I, которое может развиваться и при СД типа II, хотя и не так часто и в менее выраженной форме. У пациентов с этим осложнением отмечается значительный дефицит инсулина, а секретируемый адреналин блокирует все эффекты инсулина и стимулирует секрецию глюкагона. Дефицит инсулина в сочетании с избытком глюкагона приводят к снижению утилизации глюкозы периферическими тканями, а глюконеогенез усиливается, тем самым усугубляя гипергликемию (уровень глюкозы в плазме крови обычно колеблется от 500 до 700 мг/дл). Гипергликемия вызывает осмотический диурез и дегидратацию, характерные для кетоацидоза. Вторым эффектом нарушения соотношения инсулин/глюкагон является активация кетоногенных механизмов. Дефицит инсулина стимулирует липопротеинлипазу, что приводит к нарушению отложения жиров и увеличению уровня свободных жирных кислот. Когда свободные жирные кислоты достигают печени, они эстерифицируются с образованием комплекса «жирная кислота–ацетил-коэнзим А». В результате окисления этого комплекса в митохондриях гепатоцитов образуются *кетоновые тела* (ацетоуксусная кислота и β-гидроксимасляная кислота). Скорость, с которой кетоновые тела образуются, может превышать скорость их утилизации периферическими тканями, что приводит к *кетонемии* и *кетонурии*. Если дегидратация нарушает выделение кетонов с мочой, развивается системный *метаболический кетоацидоз*. Высвобождение кетогенных аминокислот при катаболизме белков усугубляет это состояние.

СД типа II также может проявляться полиурией и полидипсией, но в отличие от СД типа I наблюдается обычно у лиц старше 40 лет, страдающих ожирением. Однако в настоящее время в связи с широкой распространенностью ожирения и малоподвижного образа жизни СД типа II все чаще выявляют у детей и подростков. В некоторых случаях пациенты обращаются за медицинской помощью из-за необъяснимой слабости или снижения массы тела. Однако чаще диагноз ставят после рутинного исследования крови или мочи у пациентов без каких-либо симптомов. Редкость развития кетоацидоза и умеренно выраженные другие клинические проявления при СД типа II, вероятно, обусловлены более высоким уровнем инсулина по сравнению с больными СД типа I, что препятствует неконтролируемому окислению жирных кислот и ограничивает процесс образования кетоновых тел. При декомпенсации у таких пациентов может развиться *гиперосмолярная некетоновая кома* вследствие тяжелой дегидратации, возникающей в результате постоянного осмотического диуреза (особенно у пациентов, не получающих достаточного количества воды для компенсации ее потерь из-за хронической гипергликемии). Обычно такими пациентами являются пожилые люди, которые из-за инсульта или инфекции не способны употреблять адекватное количество воды. Кроме того, отсутствие кетоацидоза и его симптомов (тошноты, рвоты, нарушения дыхания) не позволяет вовремя диагностировать СД вплоть до тяжелой дегидратации и комы. В табл. 24.7 перечислены некоторые клинические, генетические и морфологические признаки, позволяющие отличить СД типа I от СД типа II.

При обоих типах СД возможны отдаленные осложнения, которые приводят, помимо острых метаболических состояний, к инвалидизации и существенно повышают смертность от заболевания [59, 60]. В боль-

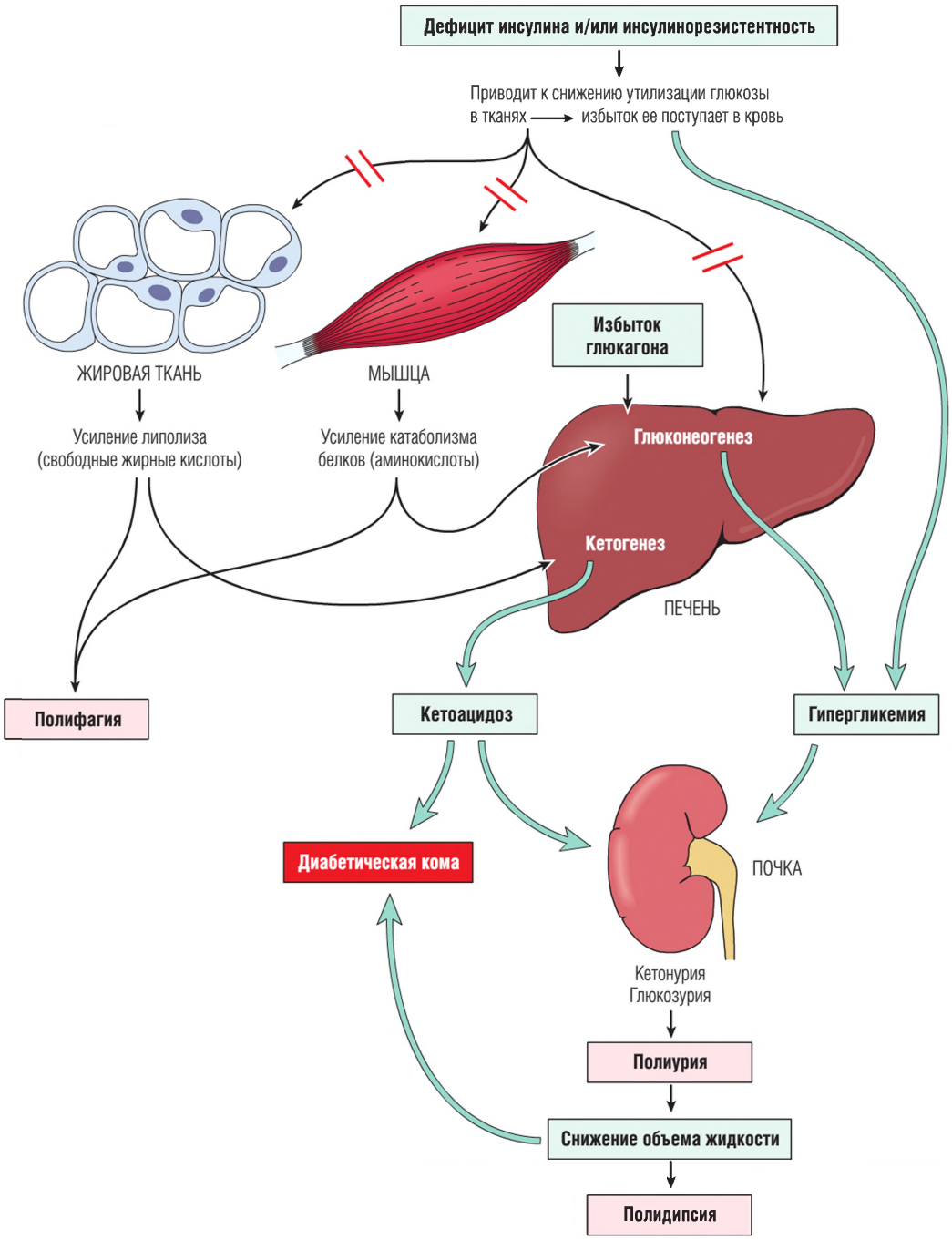


РИС. 24.39 Метаболические нарушения, лежащие в основе клинических проявлений сахарного диабета. Абсолютный дефицит инсулина приводит к развитию катаболического состояния, кульминацией которого являются кетоацидоз и тяжелое обезвоживание. Это приводит к нарушению функций ЦНС (коме, а при отсутствии лечения — к летальному исходу).

шинстве наблюдений такие осложнения развиваются через 15–20 лет с момента появления гипергликемии.

Осложнения, обусловленные макроангиопатией, например инфаркт миокарда, почечная недостаточность сосудистого генеза и инсульт, являются самыми частыми причинами смерти при длительном СД [61]. Среди лиц, страдающих СД, поражение коронарных артерий наблюдается в 2–4 раза чаще, а риск летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений выше в 4 раза по сравнению с лицами без СД. СД часто сопутствуют заболевания, которые способствуют развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, ≈ 75% лиц с СД типа II имеют *артериальную гипертензию*, которая усиливает влияние гипергликемии и инсулинорезистентности на эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз. Другим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД является *дислипидемия*, которая характеризуется увеличением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности и снижением уровня «хороших» липопротеинов высокой плотности (*см.* главу 11). Считается, что инсулинорезистентность также спо-

ТАБЛИЦА 24.7 Сравнительная характеристика сахарного диабета типов I и II

Сахарный диабет типа I	Сахарный диабет типа II
Клинические признаки	
Начало: обычно в детском и подростковом возрасте	Начало: обычно у взрослых, но в последнее время растет заболеваемость среди детей и подростков
Нормальная масса тела или снижение массы тела к моменту постановки диагноза	Большинство пациентов страдают ожирением (80%)
Прогрессирующее снижение уровня инсулина	Повышение уровня инсулина на ранней стадии; нормальный уровень инсулина или снижение уровня инсулина на поздней стадии
Циркулирующие аутоантитела к клеткам островков Лангерганса (антиинсулиновые, анти-GAD, анти-ICA512)	Нет аутоантител к клеткам островков Лангерганса
Без инсулинотерапии развивается диабетический кетоацидоз	Характерна гиперосмолярная некетоновая кома
Генетика	
Связь с генами MHC классов I и II, полиморфизмом генов *CTLA4* и *PTPN22*, геном инсулина с VNTR	Нет связи с HLA, связь с генами, вызывающими сахарный диабет и ожирение (*TCF7L2*, *PPARG*, *FTO* и др.)
Патогенез	
Дисфункция регуляторных Т-клеток приводит к нарушению толерантности к аутоантигенам клеток островков Лангерганса	Инсулинорезистентность периферических тканей, декомпенсация β-клеток. В патогенезе инсулинорезистентности участвуют многие факторы, связанные с ожирением (циркулирующие ненасыщенные жирные кислоты, медиаторы воспаления, адипоцитокины)
Патологические изменения	
Инсулит	Нет инсулита; отложения амилоида в островках Лангерганса
Декомпенсация β-клеток, атрофия островков Лангерганса	Умеренно выраженная декомпенсация β-клеток

GAD — декарбоксилаза глютаминовой кислоты; HLA — лейкоцитарный антиген человека; ICA512 — аутоантиген 512 клеток островков Лангерганса; MHC — главный комплекс гистосовместимости; VNTR — вариабельное количество тандемных повторов.

собствует развитию диабетической дислипидемии за счет увеличения синтеза в печени атерогенных липопротеинов и подавления захвата циркулирующих липидов периферическими тканями. Кроме того, у пациентов с СД повышен уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1, который является ингибитором фибринолиза и действует как прокоагулянт при формировании атеросклеротических бляшек.

Диабетическая нефропатия — главная причина терминальной стадии почечной недостаточности в США. Клинические проявления диабетической нефропатии наблюдаются у 30–40% пациентов с СД, однако лишь у небольшого количества пациентов с СД типа II диабетическая нефропатия прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности. В связи с тем что СД типа II является очень распространенным заболеванием, пациенты с диабетической нефропатией составляют более 50% всех лиц с СД, которым начинают проводить гемодиализ. На частоту диабетической нефропатии в США большое влияние оказывает принадлежность к определенной популяции. Например, коренные жители США, представители негроидной расы и испаноязычной этнической группы имеют более высокий риск развития терминальной стадии почечной недостаточности по сравнению с лицами с белым цветом кожи, страдающими СД типа II. Самый ранний признак диабетической нефропатии — появление в моче небольшого количества альбумина (> 30 мг/сут, но < 300 мг/сут), т.е. *микроальбуминурия*. Важно отметить, что микроальбуминурия у пациента с СД типа I или II также является маркером развития у него сердечно-сосудистого заболевания, поэтому всех пациентов с микроальбуминурией необходимо обследовать на наличие у них макроангиопатии и по результатам назначить необходимое лечение. Без специфической терапии у ≈ 80% пациентов с СД типа I и у 20–40% пациентов с СД типа II через 10–15 лет разовьется выраженная *нефропатия с макроальбуминурией* (> 300 мг/сут), обычно сопровождающаяся гипертензией. Длительность прогрессирования заболевания от выраженной нефропатии до терминальной стадии почечной недостаточности значительно варьирует. В течение 20 лет у > 75% лиц с СД типа I и у 20% лиц с СД типа II с выраженной диабетической нефропатией разовьется терминальная стадия почечной недостаточности и понадобится гемодиализ или трансплантация почек.

Нарушения зрения, иногда в виде полной слепоты, — одно из наиболее страшных для пациента отдаленных последствий СД. В течение 15–20 лет с момента постановки диагноза «сахарный диабет» у 60–80% пациентов развивается та или иная форма *диабетической ретинопатии* (*см.* главу 29). Основное патологическое изменение при диабетической ретинопатии — образование новых сосудов (*неоваскуляризация*), которое является следствием гиперэкспрессии VEGF в сетчатке, индуцированной гипоксией. Современное лечение этого состояния подразумевает интравитреальное (внутрь стекловидного тела) введение антиангиогенных препаратов. Диабетическая ретинопатия пред-

ставляет собой совокупность изменений, по которым офтальмолог диагностирует это заболевание. Лица с СД имеют предрасположенность к развитию *глаукомы* и *катаракты*, которые также способствуют нарушению зрения при СД.

Диабетическая нейропатия, вызывающая разнообразные клинические синдромы, поражает структуры ЦНС, периферические сенсомоторные нервы и вегетативную нервную систему (*см.* главу 27). Самое частое проявление — *дистальная симметричная полинейропатия нижних конечностей*, которая характеризуется нарушением двигательной функции и чувствительной функции (чаще). Со временем в процесс могут вовлекаться и верхние конечности с развитием характерной полинейропатии по типу «перчаток и носков». Другие формы диабетической нейропатии — *вегетативная нейропатия*, которая приводит к нарушениям функции кишечника, мочевого пузыря и даже к импотенции, и *диабетическая мононейропатия*, которая может проявиться внезапным синдромом свисающей стопы или свисающей кисти либо изолированными параличами черепных нервов.

Лица, страдающие СД, имеют высокую *предрасположенность к развитию инфекционных заболеваний кожи*, а также *туберкулезу*, *пневмонии и пиелонефриту*. Все эти инфекции в совокупности являются причиной смерти ≈ 5% лиц с СД. У пациентов с диабетической нейропатией незначительная инфекция пальца стопы может стать первым звеном длинной цепи осложнений (гангрена, бактериемия, пневмония), которые в конечном итоге и приведут к смерти. Высокая предрасположенность к развитию перечисленных осложнений обусловлена множеством факторов, включая снижение функциональной активности нейтрофилов (хемотаксиса, адгезии к эндотелию, фагоцитоза и бактерицидной активности) и нарушением продукции цитокинов макрофагами. Поражения сосудов снижают поступление к очагу воспаления циркулирующих клеток и молекул, необходимых для обеспечения иммунной защиты.

В последние годы малоподвижный образ жизни и особенности пищевого поведения все больше способствуют широкому распространению во всем мире СД и ожирения [62]. В настоящее время СД и ожирение наблюдаются даже у детей из-за употребления ими так называемой «мусорной» пищи и отсутствия адекватной физической нагрузки. Термин «метаболический синдром» (ранее этот синдром называли *синдромом X*) используют для обозначения состояний, когда абдоминальный тип ожирения и инсулинорезистентность сочетаются с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, например с нарушением липидного профиля [63]. Пациентам с метаболическим синдромом необходимо изменить свой образ жизни, в т.ч. диету, и снизить массу тела. Те же рекомендации актуальны для лиц с выраженным СД типа II [64]. В США в связи со снижением количества инфекционных заболеваний и увеличением общей продолжительности жизни СД становится главной проблемой здравоохранения и остается одним из 10 так называемых болезней-«убийц». American Diabetes Association установила, что в США суммарные издержки при СД составляют 132 млрд долларов ежегодно, включая 92 млрд долларов прямых медицинских затрат и 40 млрд долларов непрямых затрат, например вследствие нетрудоспособности, потери работы и преждевременной смерти. Остается надяться, что роль первичной профилактики СД типа II путем изменения образа жизни и характера питания, а также профилактики развития диабетических осложнений с помощью строгого гликемического контроля будет постоянно возрастать. Кроме того, разработка методов лечения стволовыми клетками и иммуномодуляторами, а также трансплантация клеток островков Лангерганса помогут в лечении пациентов с СД типа I.

Эндокринные опухоли поджелудочной железы

Для обозначения опухоли из клеток островков Лангерганса (*островково-клеточных опухолей*) в настоящее время предпочтительнее использовать термин «эндокринная опухоль поджелудочной железы». Эти опухоли встречаются реже, чем *экзокринные опухоли поджелудочной железы*, составляя только 2% всех опухолей этого органа. Эндокринные опухоли поджелудочной железы чаще наблюдаются у взрослых и могут локализоваться в любой части поджелудочной железы (как непосредственно в ее ткани, так и в прилегающих перипанкреатических тканях). По своим характеристикам эндокринные опухоли поджелудочной железы напоминают карциноидные опухоли в других органах ЖКТ (*см.* главу 17).

Эндокринные опухоли могут быть одиночными или множественными, доброкачественными или злокачественными. Эндокринные опухоли поджелудочной железы часто продуцируют панкреатические гормоны, но могут быть и нефункционирующими.

На основе только гистологической картины достаточно трудно спрогнозировать биологическое поведение эндокринных опухолей поджелудочной железы. Четкими критериями злокачественности являются наличие метастазов, сосудистая инвазия и рост *in situ*.

На прогноз заболевания влияет функциональное состояние опухоли. Так, ≈ 90% случаев опухоли из β-клеток (инсулиномы) (*см.* далее) являются доброкачественными, но 60–90% других функционирующих и нефункционирующих эндокринных опухолей поджелудочной железы являются злокачественными.

Частыми и характерными клиническими синдромами, которые ассоциируются с функционирующими эндокринными опухолями поджелудочной железы, являются: (1) *гиперинсулинизм*; (2) *гипергастринемия и синдром Золлингера–Эллисона*; (3) *множественные эндокринные неоплазии* (*см.* далее).

ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Инсулинома является самой частой эндокринной опухолью поджелудочной железы. Она может вырабатывать инсулин в количестве, достаточном для развития

клинически выраженной гипогликемии. В типичной клинической картине гиперинсулинизма преобладают эпизоды гипогликемии, которые: (1) возникают, когда уровень глюкозы в сыворотке крови ниже 50 мг/дл; (2) сопровождаются в основном симптомами со стороны ЦНС (спутанностью сознания, ступором и потерей сознания); (3) возникают после голодания или физической нагрузки и купируются пероральным или парентеральным введением глюкозы.

Морфология. Инсулинома чаще развивается в поджелудочной железе и обычно является доброкачественной. Большинство из них одиночные, хотя могут встречаться и множественные поражения. Эндокринные карциномы, составляющие до 10% наблюдений, диагностируют по наличию очаговой инвазии и отдаленных метастазов. В редких случаях инсулиномы могут развиваться в эктопической ткани поджелудочной железы, тогда диагноз основан на выявлении при электронной микроскопии в клетках опухоли характерных для β-клеток гранул (*см.* рис. 24.26).

Одиночные опухоли локализуются в любом отделе поджелудочной железы, обычно представляют собой бледный или красновато-коричневый узел небольшого размера (< 2 см в диаметре) и имеют капсулу. Гистологически эти доброкачественные опухоли состоят из однородных клеток, расположенных в виде тяжей вдоль сосудов. Даже в злокачественных образованиях отсутствуют выраженные признаки анаплазии, а опухоль может иметь ложную капсулу. Характерным признаком большинства инсулином являются *отложения амилоида* в межклеточном веществе (рис. 24.40).

Гиперинсулинизм также может быть вызван *очаговой или диффузной гиперплазией островков Лангерганса.* Это изменение иногда обнаруживается у взрослых, но чаще наблюдается у новорожденных и младенцев при врожденном гиперинсулинизме с гипогликемией. К гиперплазии островков Лангерганса, которую ранее называли *незидиобластозом*, могут приводить такие состояния, как СД у матери, синдром Беквита–Видемана (*см.* главу 10), а также редкие мутации генов, кодирующих белок β-клеточного калиевого канала или рецептор сульфонилмочевины [65]. При СД у матери увеличиваются размер и количество островков Лангерганса у плода в ответ на гипергликемию. В постнатальном периоде эти гиперактивные островки могут вызывать серьезные эпизоды гипогликемии, однако это состояние обычно имеет временный характер.

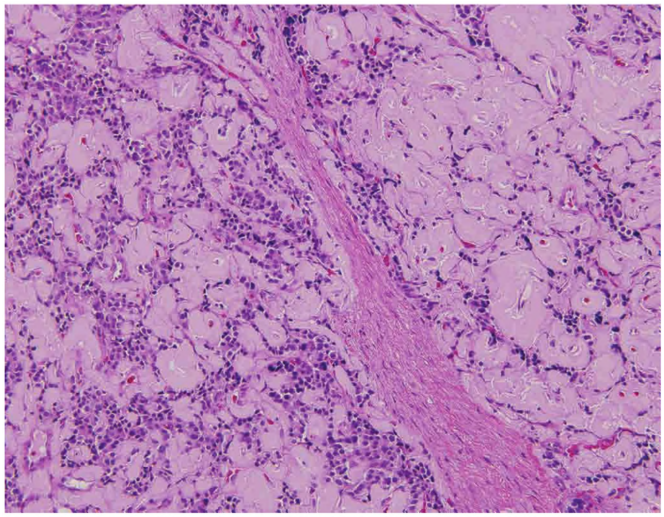


РИС. 24.40 Эндокринная опухоль поджелудочной железы (опухоль из β-клеток). Опухолевые клетки однородные, слабоплеоморфные, с низкой митотической активностью. Определяются крупные отложения амилоида, характерные для инсулиномы. Клинически у пациента отмечаются эпизоды гипогликемии.

Клинические признаки. Несмотря на то что ≈ 80% эндокринных опухолей поджелудочной железы характеризуются повышенной секрецией инсулина, умеренная гипогликемия развивается только в 20% случаев, и в большинстве наблюдений заболевание протекает бессимптомно. Важным признаком инсулином является высокий уровень циркулирующего инсулина и повышенное соотношение инсулин/глюкоза. После резекции опухоли гипогликемия обычно быстро купируется. Важно отметить, что существуют и другие причины гипогликемии. Дифференциальную диагностику проводят с такими состояниями, как нарушение чувствительности к инсулину, с диффузными поражениями печени, наследственными гликогенозами и эктопической секрецией инсулина некоторыми забрюшинными фибромами и фибросаркомами. Кроме того, гипогликемия может быть обусловлена инъекциями инсулина.

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА–ЭЛЛИСОНА

Выраженная гиперсекреция гастрина обычно ассоциируется с наличием *гастриномы* (гастринпродуцирующей опухоли), которая чаще локализуется в двенадцатиперстной кишке и перипанкреатических мягких тканях, а не в поджелудочной железе. Несмотря на то что самым вероятным источником этих опухолей являются эндокринные клетки поджелудочной железы или кишечника, единого мнения относительно источника до сих пор нет. Р. Золлингер и Э. Эллисон первыми обратили внимание на связь между образованиями и клетками островков Лангерганса, гиперсекрецией соляной кислоты в желудке и тяжелыми пептическими язвами, которые присутствуют у 90–95% пациентов.

Морфология. Гастриномы могут локализоваться в поджелудочной железе, перипанкреатической области или в стенке двенадцатиперстной кишки. Более 50% гастрином к моменту постановки диагноза уже являются инвазивными опухолями или имеют метастазы. У ≈ 25% пациентов гастриномы сочетаются с другими эндокринными опухолями как компонент синдрома MEN-1 (*см.* далее). MEN-1-ассоциированные гастриномы часто множественные, тогда как спорадические гастриномы обычно одиночные. Как и инсулинсекретирующие опухоли поджелудочной железы, гастриномы доброкачественные и редко имеют признаки выраженной анаплазии.

Гипергастринемия при синдроме Золлингера–Эллисона способствует избыточной секреции кислоты в желудке, что в конечном итоге приводит к образованию *пептических язв* (*см.* главу 17). Язвы двенадцатиперстной кишки и желудка обычно множественные, однако, несмотря на сходство с язвами при язвенной

болезни, обычно не реагируют на терапию. Кроме того, пептические язвы могут быть в необычных местах, например в тощей кишке. Не поддающиеся лечению язвы тощей кишки говорят о наличии синдрома Золлингера–Эллисона.

Клинические признаки. Более чем у 50% пациентов наблюдается диарея (у 30% из них она является основным симптомом). Лечение синдрома Золлингера–Эллисона заключается в контроле с помощью ингибиторов H^+/K^+-АТФазы секреции соляной кислоты в желудке (*см.* главу 17) или резекции опухоли. Пациенты с метастазами в печени имеют значительно более короткую продолжительность жизни, поскольку рост опухоли обычно приводит к развитию печеночной недостаточности в течение 10 лет.

РЕДКИЕ ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Глюкагономы (опухоли из α-клеток) сопровождаются повышением уровня глюкагона в сыворотке крови и синдромом, представленным умеренно выраженным СД, кожной сыпью (хронической мигрирующей эритемой) и анемией. Глюкагономы чаще всего наблюдаются у женщин в перименопаузе и постменопаузе. В таких случаях в плазме крови уровень глюкагона очень высокий.

Соматостатиномы (опухоли из δ-клеток) сопровождаются СД, холелитиазом, стеатореей и гипохлоргидрией. Локализацию таких опухолей чрезвычайно трудно определить до операции, а диагноз ставят после выявления высокого уровня соматостатина в плазме крови.

Синдром ВДГА (включает водянистую диарею, гипокалиемию и ахлоргидрию) ассоциируется с эндокринной опухолью, которая секретирует ВИП (отсюда второе название этой опухоли — *випома*). Некоторые из этих опухолей характеризуются местной инвазией и метастазированием. Определять уровень ВИП следует всем пациентам с тяжелой водянистой диареей. Такие опухоли нервного гребешка, как нейробластомы, ганглионейробластомы и ганглионевромы (*см.* главу 10), а также феохромоцитомы (*см.* далее), могут иметь сходные симптомы.

Карциноидные опухоли поджелудочной железы, продуцирующие серотонин и являющиеся причиной атипичного карциноидного синдрома, встречаются крайне редко.

Эндокринные опухоли, секретирующие панкреатический полипептид, бессимптомны, несмотря на наличие в плазме крови высокого уровня гормона.

Некоторые панкреатические и экстрапанкреатические эндокринные опухоли вырабатывают два гормона и более. Помимо инсулина, глюкагона и гастрина эндокринные опухоли поджелудочной железы могут секретировать АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон, АДГ, серотонин и норадреналин. Такие *мультигормональные опухоли* отличаются от MEN (*см.* далее), при которых гормоны продуцируют опухоли в различных железах.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники — парный эндокринный орган, который состоит из коркового вещества и мозгового вещества, имеющих разный эмбриогенез, структуру и функцию. Непосредственно под капсулой надпочечника лежит узкий слой клубочковой зоны, примерно такая же узкая сетчатая зона граничит с мозговым веществом. Между ними расположена широкая пучковая зона, которая занимает ≈ 75% объема коркового вещества.

В *коре надпочечника* образуются стероидные гормоны трех типов: (1) *глюкокортикостероиды* (главным образом кортизол), которые синтезируются преимущественно в пучковой зоне и в меньшей степени — в сетчатой зоне; (2) *минералокортикостероиды*, самым важным из которых является альдостерон, образующийся в клубочковой зоне; (3) *половые гормоны* (эстрогены и андрогены), которые вырабатываются преимущественно в сетчатой зоне. *Мозговое вещество надпочечника* состоит из хромаффинных клеток, которые синтезируют и секретируют *катехоламины*, в основном адреналин. Катехоламины обладают многочисленными эффектами, обеспечивающими быструю адаптацию организма к меняющимся условиям окружающей среды.

Заболевания коры надпочечников

Заболевания коры надпочечников подразделяют на те, которые сопровождаются ее гиперфункцией, и те, которые сопровождаются гипофункцией органа.

ГИПЕРФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Поскольку есть три основных типа кортикостероидов, вырабатываемых корой надпочечников, существуют три синдрома гиперфункции коры надпочечников: (1) *гиперкортицизм*, или *синдром Кушинга*, характеризующийся избытком кортизола; (2) *гиперальдостеронизм* (избыточная секреция альдостерона); (3) *адреногенитальный синдром*, обусловленный избыточным

синтезом андрогенов. Клинические признаки перечисленных синдромов отчасти перекрываются из-за сходства функций некоторых гормонов надпочечников.

Гиперкортицизм

Патогенез. К гиперкортицизму приводят любые состояния, которые сопровождаются повышением уровня глюкокортикостероидов. Надпочечниковую форму гиперкортицизма называют *синдромом Кушинга*.

Причины синдрома Кушинга могут быть *экзогенными* и *эндогенными*. Подавляющее большинство наблюдений синдрома Кушинга являются результатом приема лекарственных препаратов из группы глюкокортикостероидов (*ятрогенный синдром Кушинга*) [66]. Эндогенные причины, в свою очередь, можно разделить на *АКТГ-зависимые* и *АКТГ-независимые* (табл. 24.8).

АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза являются причиной ≈ 70% наблюдений эндогенного гиперкортицизма. В знак признания заслуг нейрохирурга Харви Кушинга, впервые полноценно описавшего этот синдром, гипофизарную форму гиперкортицизма назвали *болезнью Кушинга* [67]. Гиперкортицизм в 4 раза чаще наблюдается у женщин, обычно молодых. В большинстве случаев причина гиперкортицизма — *АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза*. Некоторые кортикотропные опухоли являются макроаденомами (> 10 мм). Реже в передней доле гипофиза обнаруживают участки *гиперплазии кортикотропных клеток* без образования аденомы. Гиперплазия кортикотропных клеток может быть первичной или развиваться вторично вследствие избыточной стимуляции АКТГ-секретирующих клеток гипофиза кортиколиберинпродуцирующей опухолью гипоталамуса. В надпочечниках лиц с болезнью Кушинга наблюдается различная степень узловой гиперплазии коры надпочечников (*см.* далее), вызванной повышением уровня АКТГ. В свою очередь, гиперплазия коры надпочечников приводит к развитию гиперкортицизма.

Эктопическая секреция АКТГ негипофизарными опухолями является причиной ≈ 10% наблюдений АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Во многих случаях такой опухолью является *мелкоклеточная карцинома легкого*, хотя этот синдром могут вызывать и другие опухоли, включая карциноидные, медуллярную карциному щитовидной железы и опухоль из клеток островков Лангерганса. Кроме эктопической секреции АКТГ некоторые нейроэндокринные опухоли продуцируют эктопический кортиколиберин, который, в свою очередь, повышает секрецию АКТГ и вызывает гиперкортицизм. Как и при гипофизарном варианте, развивается двухсторонняя гиперплазия коры надпочечников, летальный исход наступает относительно быстро, и надпочечники не успевают увеличиться. Этот вариант синдрома Кушинга обычно наблюдается у мужчин в возрасте 40–50 лет.

Первичные опухоли надпочечников, например аденома (≈ 10%) и карцинома (≈ 5%), являются самой частой причиной *АКТГ-независимого синдрома Кушинга*. Биохимическим маркером развития АКТГ-независимого синдрома Кушинга является повышение уровня кортизола в сыворотке крови на фоне низкого уровня АКТГ. Гиперкортицизм при карциноме коры надпочечников обычно больше выражен, чем при аденомах и гиперплазии. При односторонней опухоли непораженная часть коры этого надпочечника и кора надпочечника с противоположной стороны атрофируются из-за снижения секреции АКТГ.

Большинство гиперплазий коры надпочечников являются АКТГ-зависимыми, а *первичная гиперплазия коры надпочечников* (т.е. *АКТГ-независимая*) развивается редко. При *макронодулярной гиперплазии* узлы достигают размера более 3 мм. Макронодулярная гиперплазия обычно возникает без связи с синдромными заболеваниями и чаще наблюдается у взрослых. Данное состояние является АКТГ-независимым, но не полностью автономное, т.е. продукцию кортизола регу-

ТАБЛИЦА 24.8 Эндогенные причины синдрома Кушинга

Причины	Относительная частота (%)	Соотношение женщин и мужчин
АКТГ-зависимые		
Болезнь Кушинга (аденома гипофиза; редко кортиколиберин-зависимая гиперплазия гипофиза)	70	3,5 : 1,0
Эктопический кортикотропный синдром (АКТГ-секретирующая мелкоклеточная карцинома легкого, карциноидная опухоль бронхов)	10	1 : 1
АКТГ-независимые		
Аденома надпочечников	10	4 : 1
Карцинома надпочечников	5	1 : 1
Макронодулярная гиперплазия (эктопическая экспрессия рецепторов гормонов, включая рецепторы GIP, LH, вазопрессина и серотонина)	< 2	1 : 1
Первичная пигментная узловая гиперплазия надпочечников (мутации *PRKAR1A* и *PDE11*)	< 2	1 : 1
Синдром Маккуна–Олбрайта (мутации *GNAS*)	< 2	1 : 1

GIP — желудочный ингибирующий полипептид; LH — лютеинизирующий гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон.
[Newell-Price J et al.: Cushing syndrome. Lancet 367:1605–1616, 2006.]

лируют и другие гормоны, что обусловлено эктопической гиперэкспрессией соответствующих рецепторов в клетках коры надпочечников. Например, при гиперплазии в клетках коры надпочечников часто определяется гиперэкспрессия рецепторов желудочного ингибирующего полипептида, LH, АДГ и серотонина [68]. Однако механизм, посредством которого в ткани коры надпочечников происходит гиперэкспрессия рецепторов для этих гормонов, неизвестен. Часть макронодулярных гиперплазий, развивающихся при синдроме Маккуна–Олбрайта, характеризуются наличием активирующих зародышевых мутаций гена *GNAS* (*см.* главу 26), который кодирует синтез стимулирующего $G_{s\alpha}$-белка. Кроме того, первичная гиперплазия коры надпочечников может возникать в результате мутаций других генов, контролирующих внутриклеточный уровень цАМФ, в т.ч. гена *PRKR1A* и гена *PDE11A* [69].

РИС. 24.41 Диффузная гиперплазия коры надпочечника (*внизу*). Для сравнения представлен нормальный надпочечник (*вверху*). На разрезе корковое вещество надпочечника имеет желтый цвет, утолщено, видна едва различимая узловатость (сравните с рис. 24.46). У данного пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга диффузно гиперплазирована кора обоих надпочечников.

Морфология. Основные изменения при синдроме Кушинга происходят в гипофизе и надпочечниках. Изменения в *гипофизе* не зависят от причины синдрома. Самые частые изменения, происходящие в результате высокого уровня эндогенных или экзогенных глюкокортикостероидов, обозначают термином «гиалиновые изменения Крука». При синдроме Кушинга зернистая базофильная цитоплазма АКТГ-секретирующих клеток передней доли гипофиза становится гомогенной и бледной (*гиалиновый вид*). Такое изменение является результатом накопления в цитоплазме промежуточных кератиновых филаментов.

В зависимости от причины гиперкортицизма в *надпочечниках* определяется одно из следующих нарушений: (1) атрофия коры надпочечников; (2) диффузная гиперплазия коры надпочечников; (3) макронодулярная или микронодулярная гиперплазия; (4) аденома или карцинома коры надпочечников.

У пациентов с синдромом Кушинга, развившимся в результате терапии экзогенными глюкокортикостероидами, подавление выработки эндогенного АКТГ приводит к двухсторонней *атрофии коры надпочечников* вследствие недостаточной стимуляции АКТГ пучковой и сетчатой зон. При этом толщина клубочковой зоны не меняется, поскольку эта часть коры функционирует независимо от АКТГ. Напротив, при эндогенном гиперкортицизме надпочечники могут быть гиперплазированными или иметь новообразование.

У лиц с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга наблюдается *диффузная гиперплазия коры надпочечников* (рис. 24.41). При этом обе железы увеличены в разной степени, а масса надпочечников достигает 30 г. Кора надпочечников диффузно утолщена, количество узлов различное, хотя последнее не так выражено, как при АКТГ-независимой узловой гиперплазии. При микроскопическом исследовании в гиперплазированной коре определяется расширение сетчатой зоны, содержащей компактные, эозинофильные, бедные липидами клетки, окруженной зоной вакуолизированных клеток, богатых липидами, напоминающих клетки пучковой зоны. Все узлы обычно состоят из вакуолизированных, богатых липидами клеток, что объясняет желтый цвет гиперплазированных желез.

При *макронодулярной гиперплазии* надпочечники практически полностью замещаются узлами различного размера (≤ 3 см), которые содержат смесь бедных и богатых липидами клеток. В отличие от диффузной гиперплазии при микроскопическом исследовании в участках между узлами также определяется узлообразование. *Микронодулярная гиперплазия* характеризуется наличием темных (от коричневых до черных) микроузлов диаметром 1–3 мм, чередующихся с участками атрофии коры (рис. 24.42). Считается, что пигментация обусловлена накоплением липофусцина (*пигмента старения*) (*см.* главу 1).

Первичные опухоли коры надпочечников, приводящие к синдрому Кушинга, могут быть доброкачественными или злокачественными. Функционирующие аденомы и карциномы коры надпочечников, являющиеся источником кортизола, морфологически не отличаются от нефункционирующих опухолей (*см.* далее). Как доброкачественные, так и злокачественные образования чаще развиваются у женщин в возрасте 30–50 лет. *Аденомы* представляют собой опухоли желтого цвета, с тонкой или хорошо выраженной капсулой, обычно массой менее 30 г. При микроскопическом исследовании аденомы представлены клетками, напоминающими нормальные клетки пучковой зоны. *Карциномы*, ассоциированные с синдромом Кушинга, обычно значительно крупнее аденом. Карциномы, масса которых часто достигает 200–300 г, представляют собой образования без капсулы, имеющие все признаки анаплазии, характерные для злокачественных опухолей (*см.* далее). При наличии функционирующей опухоли, как доброкачественной, так и злокачественной, прилегающая ткань коры и кора противоположного надпочечника атрофируются в результате подавления секреции эндогенного АКТГ высоким уровнем кортизола.

Клинические признаки. В связи с медленным развитием синдрома Кушинга ранние проявления могут быть выражены минимально. На ранних стадиях за-

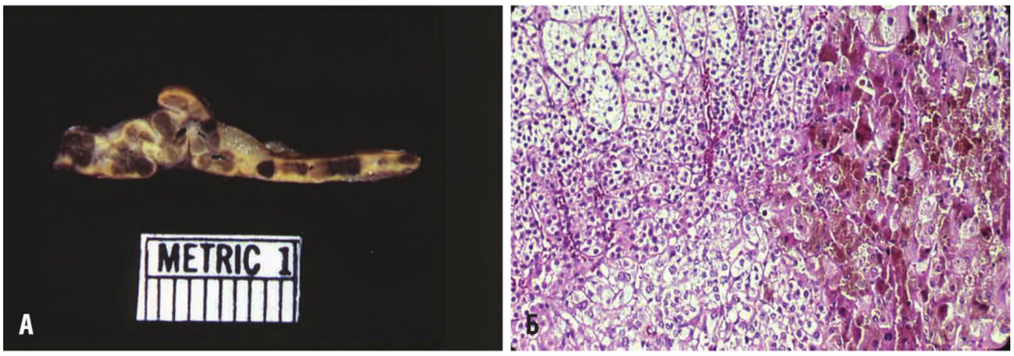


РИС. 24.42 **(А)** Первичная пигментная узловая гиперплазия коры надпочечников характеризуется наличием в ткани надпочечника хорошо различимых темных узлов. **(Б)** При гистологическом исследовании узлы представлены клетками, содержащими пигмент липофусцин, скопления которого хорошо видны справа [предоставлено Dr. Aidan Carney, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN].

болевание может проявляться гипертензией и увеличением массы тела (табл. 24.9). Со временем появляются более характерные признаки в виде избыточного отложения жировой ткани по центральному типу: лунообразное лицо и скопление жира на задней поверхности шеи и спине (так называемый *горб бизона*). Гиперкортицизм приводит к селективной атрофии мышечных волокон типа 2, что обусловливает снижение мышечной массы и слабость проксимальных отделов конечностей.

Глюкокортикостероиды индуцируют глюконеогенез и препятствуют поглощению глюкозы клетками, что ведет к гипергликемии, глюкозурии и полидипсии (*вторичный СД*).

Результат катаболического эффекта гормонов — разрушение коллагена и резорбция костей, вследствие чего кожа становится тонкой и легко ранимой, раны заживают плохо, появляются кожные стрии, преимущественно в области живота (рис. 24.43). Резорбция костей приводит к развитию остеопороза, сопровождающегося болями в спине и повышенной предрасположенностью к переломам. У лиц с синдромом Кушинга повышен риск развития различных инфекций, поскольку глюкокортикостероиды обладают иммуно-

ТАБЛИЦА 24.9 Клинические признаки синдрома Кушинга (%)

Увеличение массы тела/ожирение	95*
Полнокровие лица	90
Округлое лицо	90
Снижение либидо	90
Тонкая кожа	85
Замедление роста у детей	70–80
Нарушения менструального цикла	80
Артериальная гипертензия	75
Гирсутизм	75
Депрессия/эмоциональная лабильность	70
Легкоранимость кожных покровов	65
Нарушение толерантности к глюкозе	60
Слабость	60
Остеопения/переломы	50
Нефролитиаз	50

* 100% у детей.
[Newell-Price J et al.: Cushing syndrome. Lancet 367:1605–1616, 2006.]

РИС. 24.43 У пациента с синдромом Кушинга центральный тип ожирения, лунообразное лицо и стрии на коже живота [предоставлено Lloyd RV et al.: Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002].

супрессивным действием. Кроме этого, наблюдаются различные психические нарушения, включая перепады настроения, депрессию и выраженный психоз, а также гирсутизм и нарушения менструации.

Изменения при синдроме Кушинга характеризуются увеличением концентрации свободного кортизола в моче и нарушением секреции кортизола. Определить причину синдрома Кушинга помогает измерение уровня АКТГ в сыворотке крови и изменения экскреции стероидов с мочой после введения дексаметазона (*дексаметазоновый тест*). Существует 3 основных типа нарушений:

- при гипофизарном синдроме Кушинга (самой частой форме) уровень АКТГ повышен и не снижается при введении низких доз дексаметазона, при этом экскреция с мочой 17-гидроксикортикостероидов также не снижается. Однако на введение высоких доз дексаметазона гипофиз отвечает снижением секреции АКТГ, следствием чего является снижение экскреции стероидов с мочой;
- эктопическая секреция АКТГ приводит к повышению уровня АКТГ, который совершенно не меняется при введении малых и высоких доз дексаметазона;
- если синдром Кушинга возникает вследствие опухоли надпочечника, уровень АКТГ достаточно низкий из-за подавления активности гипофиза по принципу отрицательной обратной связи. Как и при эктопической секреции АКТГ, как низкие, так и высокие дозы дексаметазона не влияют на экскрецию кортизола с мочой.

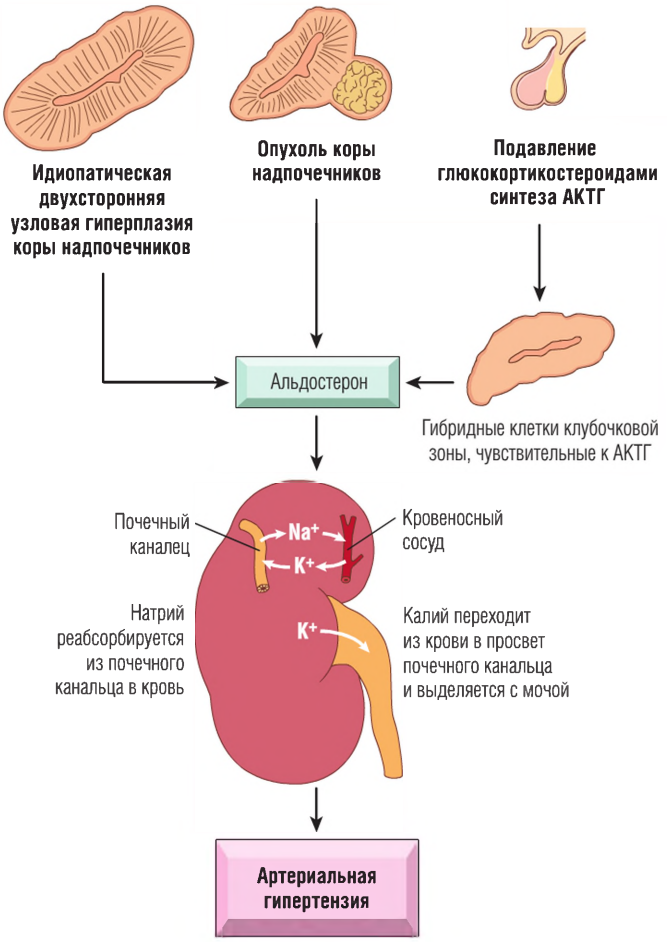


РИС. 24.44 Основные причины первичного гиперальдостеронизма и его воздействия на почку. АКТГ — адренокортикотропный гормон.

Гиперальдостеронизм

Термином «гиперальдостеронизм» обозначают группу сходных состояний, характеризующихся длительной избыточной секрецией альдостерона. Гиперальдостеронизм может быть первичным или вторичным, т.е. возникшим вследствие причин, не связанных с корой надпочечников. В основе *первичного гиперальдостеронизма* лежит автономная гиперпродукция альдостерона, приводящая к подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижению активности ренина в плазме крови.

Повышение артериального давления — самое частое проявление первичного гиперальдостеронизма, развивающегося по одному из трех механизмов (рис. 24.44):

- *идиопатическая двухсторонняя узловая гиперплазия коры надпочечников* — самая частая причина первичного гиперальдостеронизма (≈ 60%). Пациенты с идиопатическим гиперальдостеронизмом обычно являются пожилыми людьми с менее выраженной гипертензией, чем у лиц с опухолями надпочечников. Патогенез идиопатического гиперальдостеронизма неясен;
- *на фоне опухоли коры надпочечников*. Чаще всего причиной служит альдостеронпродуцирующая аденома, реже — адренокортикальная карцинома. В ≈ 35% случаев первичный гиперальдостеронизм вызывает одиночная альдостеронсекретирующая аденома (такое состояние называют *синдромом Кона*) [70]. Чаще всего этот синдром развивается у лиц среднего возраста, причем в 2 раза чаще у женщин. У некоторых пациентов наблюдаются множественные аденомы;
- *подавление глюкокортикостероидами синтеза АКТГ* — редкая причина первичного гиперальдостеронизма. В этом случае в результате слияния генов *CYP11B1* (гена 11β-гидроксилазы) и *CYP11B2* (гена альдостеронсинтазы) образуется гибридный ген, который вызывает постоянную продукцию гибридных стероидов в дополнение к кортизолу и альдостерону. При этом секреция альдостерона находится под влиянием АКТГ и подавляется введением дексаметазона.

При *вторичном гиперальдостеронизме* альдостерон выделяется в ответ на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*см.* главу 11). Вторичный гиперальдостеронизм характеризуется повышением уровня ренина в плазме крови и встречается при:

- снижении перфузии почек (артериолярный нефросклероз, стеноз почечных артерий);

- артериальной гиповолемии и отеках (хроническая сердечная недостаточность, цирроз, нефротический синдром);
- во время беременности вследствие вызванного эстрогенами повышения количества субстратов ренина в плазме крови.

Морфология. *Альдостеронпродуцирующие аденомы* практически всегда являются одиночными, четко очерченными образованиями небольших размеров (< 2 см), чаще локализуются в левом надпочечнике. Как правило, аденомы возникают у людей в возрасте 30–40 лет и чаще наблюдаются у женщин.

Альдостеронпродуцирующие аденомы обычно располагаются в глубине железы и не приводят к ее заметному увеличению, что важно помнить при изучении результатов УЗИ или радиоизотопного сканирования. На разрезе опухоль имеет светло-желтый цвет, а микроскопически представлена содержащими липиды кортикальными клетками, которые больше напоминают клетки пучковой, а не клубочковой зоны (в норме секретирующие альдостерон). Клетки обычно мономорфные и похожи на зрелые клетки коры; иногда отмечается умеренно выраженный ядерный и клеточный плеоморфизм (*см.* рис. 24.50). Характерным признаком альдостеронпродуцирующих аденом является наличие эозинофильных слоистых включений в цитоплазме (*спиронолактоновых телец*), обнаруживаемых после лечения антигипертензивным препаратом спиронолактоном. В отличие от аденом коры надпочечников, ассоциированных с развитием синдрома Кушинга, аденомы, сопровождающиеся гиперальдостеронизмом, как правило, не подавляют секрецию АКТГ. В связи с этим в прилегающей к опухоли ткани коры надпочечника и в коре противоположной железы признаки атрофии отсутствуют.

Двухсторонняя идиопатическая гиперплазия характеризуется диффузной или очаговой гиперплазией клеток, напоминающих клетки нормальной клубочковой зоны. Область гиперплазии часто имеет клиновидную форму, распространяясь от периферии к центру железы. Двухстороннее увеличение может быть слабо выражено, в таких случаях необходимо исключить адренокортикальную аденому как возможную причину гиперальдостеронизма.

Клинические признаки. Обязательным симптомом гиперальдостеронизма является *артериальная гипертензия*. Первичный гиперальдостеронизм — самая частая причина вторичной гипертензии (т.е. гипертензии, возникшей вследствие определенных причин). Частота гиперальдостеронизма среди пациентов с артериальной гипертензией варьирует от 5 до 10%. Заболеваемость гиперальдостеронизмом зависит от степени тяжести артериальной гипертензии, достигая ≈ 20% среди пациентов с гипертензией, устойчивой к лечению.

Воздействуя на минералокортикостероидные рецепторы почки, альдостерон способствует реабсорбции натрия, что увеличивает реабсорбцию воды, повышая объем внеклеточной жидкости и увеличивая сердечный выброс. Кроме того, альдостерон способствует развитию эндотелиальной дисфункции путем снижения уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что приводит к снижению синтеза оксида азота эндотелием, а это, в свою очередь, усиливает окислительный стресс [71]. Отдаленными последствиями гипертензии, вызванной избытком альдостерона, являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (например, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и снижение конечного диастолического объема) и рост числа осложнений гипертензии, в частности инсульта и инфаркта миокарда. Ранее обязательным признаком первичного гиперальдостеронизма считали наличие *гипокалиемии*, однако в настоящее время возросло число пациентов с нормокалиемией. Гипокалиемия возникает в результате потери калия почками и может вызывать различные нервно-мышечные нарушения, включая слабость, парестезии, нарушения зрения и иногда выраженную тетанию.

Диагноз «первичный гиперальдостеронизм» подтверждают повышенным отношением концентрации альдостерона в плазме крови к концентрации ренина в плазме крови. Если этот скрининговый тест положителен, необходимо провести подтверждающий *тест на подавление альдостерона*, поскольку при некоторых состояниях соотношение альдостерона и ренина в плазме крови также может быть нарушенным.

Лечение первичного гиперальдостеронизма зависит от его причины. Аденомы удаляют хирургически путем, но у больных первичным гиперальдостеронизмом, развившимся вследствие двухсторонней гиперплазии (что чаще наблюдается у детей и подростков), хирургическое вмешательство нецелесообразно. Таких пациентов необходимо лечить антагонистами альдостерона, например спиронолактоном. Лечение вторичного гиперальдостеронизма заключается в коррекции причин, избыточно стимулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Адреногенитальный синдром

Нарушения половой дифференцировки (вирилизация или феминизация) могут быть вызваны первичным заболеванием половых желез (*см.* главу 22) или некоторыми первичными заболеваниями надпочечников. Кора надпочечников секретирует две молекулы, дегидроэпиандростерон и андростендион, которые могут в периферических тканях трансформироваться в тестостерон. В отличие от андрогенов половых желез, образование андрогенов в надпочечниках регулируется АКТГ (рис. 24.45). Избыточная секреция может приводить к изолированному синдрому Кушинга или быть компонентом болезни Кушинга. Связанными с надпочечниками причинами избытка андрогенов могут быть *адренокортикальные опухоли* и заболевания, которые называют *врожденной гиперплазией коры надпочечников*.

Опухоли коры надпочечников, сопровождающиеся вирилизацией, обычно являются *андрогенсекретирующими карциномами*, а не аденомами. Такие опухоли часто сопровождаются гиперкортицизмом (так называемый *смешанный синдром*). По морфологическому строению такие опухоли идентичны другим опухолям коры надпочечников (*см.* далее).

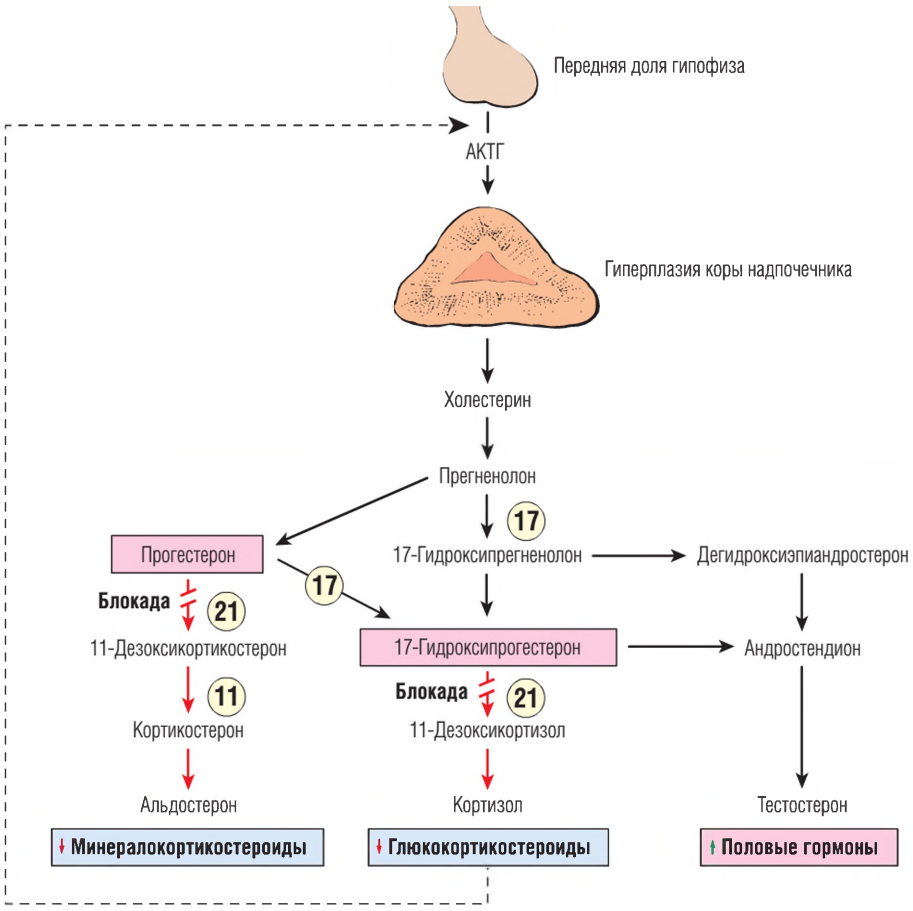


РИС. 24.45 Последствия дефицита 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы ведет к нарушению синтеза как кортизола, так и альдостерона. В результате этого нарушается механизм отрицательной обратной связи (*пунктирная линия*), что приводит к увеличению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и в конечном итоге к гиперплазии коры надпочечников и увеличению синтеза тестостерона. Уровни воздействия 11-, 17- и 21-гидроксилаз обозначены цифрами в кругах.

К врожденной гиперплазии коры надпочечников относят аутосомно-рецессивные метаболические нарушения, которые характеризуются дефицитом или полным отсутствием определенного фермента, участвующего в биосинтезе кортикостероидов, особенно кортизола. Вследствие этого процесс стероидогенеза идет другим путем, что приводит к увеличению продукции андрогенов и, соответственно, к вирилизации. Дефицит кортизола сопровождается повышением секреции АКТГ, что вызывает гиперплазию коры надпочечников.

Изменение содержания некоторых ферментов также может приводить к нарушению секреции альдостерона, добавляя к проявлениям вирилизации классический адреногенитальный синдром. Дефицит других ферментов в редких случаях может затрагивать только синтез альдостерона (без нарушения синтеза кортизола) или быть несовместимым с жизнью. Нарушение превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон под действием 21-гидроксилазы (продукта гена *CYP21A2*) является причиной более 90% случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников. На рис. 24.45 показаны процесс нормального стероидогенеза в надпочечниках, а также последствия дефицита 21-гидроксилазы, который может варьировать от умеренного дефицита до полного отсутствия этого фермента в зависимости от природы мутаций *CYP21A2*.

Таким образом, существует целый спектр адреногенитальных синдромов, опишем самые частые из них: (1) *классический* (сольтеряющий); (2) *простой вирильный* (без потери соли); (3) *неклассический вирильный* (протекает бессимптомно или сопровождается только симптомами избытка андрогенов в детском возрасте либо в период полового созревания).

Частота *классического адреногенитального синдрома* в популяции составляет ≈ 1 : 120, а частота неклассического зависит от этнической группы: в популяциях испаноязычных американцев и евреев ашкенази отмечается самая высокая частота. Частота классического дефицита 21-гидроксилазы варьирует, заболеваемость в мире в среднем составляет ≈ 1 на 13 тыс. новорожденных. Инактивация гена *CYP21A2* при дефиците 21-гидроксилазы происходит вследствие рекомбинации с соседним псевдогеном *CYP21A1* на хромосоме 6p21 (*псевдоген* — это неактивный гомологичный ген, результат наследственного удвоения определенного участка генома) [72]. В большинстве случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников псевдоген *CYP21A1* замещает все или несколько активных генов *CYP21A2*. Внедрение нефункционирующих последо-

вательностей *CYP21A1* в последовательности *CYP21A2* приводит к тем же последствиям, что и инактивирующие мутации гена *CYP21A2*.

Классический адреногенитальный синдром возникает в результате отсутствия превращения прогестерона в дезоксикортикостерон из-за полного отсутствия фермента гидроксилазы. В результате фактически отсутствует синтез минералокортикостероидов, соответственно, блокируется преобразование гидроксипрогестерона в дезоксикортизол, что приводит к нарушению синтеза кортизола. Этот тип нарушений проявляется вскоре после рождения ребенка, поскольку внутриутробный уровень электролитов и жидкости у плода поддерживают почки матери. Отмечаются потеря соли, гипонатриемия и гиперкалиемия, что приводит к ацидозу, гипотензии, сердечно-сосудистому коллапсу и, возможно, смерти. Сопутствующая блокада синтеза кортизола и избыточная продукция андрогенов приводят к вирилизации, которую легко определить у девочек еще внутриутробно или сразу после рождения, но трудно у мальчиков. Классический адреногенитальный синдром у мальчиков при рождении обычно не диагностируют, но он заставляет родителей обратиться за медицинской помощью через 5–15 дней в связи с развитием сольтеряющего криза.

Простой вирильный адреногенитальный синдром, проявляющийся неопределенностью пола, развивается у ≈ 35% пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы. У них вырабатывается достаточное количество минералокортикостероидов для реабсорбции солей и предотвращения развития сольтеряющего криза. Однако низкий уровень глюкокортикостероидов не приводит к подавлению секреции АКТГ по принципу обратной связи, в результате повышается уровень тестостерона, что ведет к прогрессирующей вирилизации.

Неклассический вирильный адреногенитальный синдром встречается значительно чаще, чем классический. При этой форме отмечается только частичный дефицит 21-гидроксилазы, что и объясняет позднее начало. Синдром фактически бессимптомен или отмечаются легкие симптомы — гирсутизм, акне и нерегулярные менструации. Неклассическую врожденную гиперплазию коры надпочечников невозможно распознать при рутинном скрининге новорожденных, диагноз обычно ставят после выявления нарушений стероидогенеза.

Морфология. Во всех наблюдениях врожденной гиперплазии коры надпочечников гиперплазированы оба надпочечника, иногда их масса увеличивается в 10–15 раз вследствие постоянной стимуляции высоким уровнем АКТГ. Кора надпочечников утолщена и имеет узловатый вид, а на разрезе коричневого цвета из-за полного отсутствия липидов. Пролиферирующие клетки в большинстве своем компактные и эозинофильные, без липидов, перемешаны с богатыми липидами светлыми клетками. У большинства пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников в передней доле гипофиза определяется гиперплазия кортикотропных клеток.

Клинические признаки. Клинические проявления зависят от дефицита определенного фермента и включают изменения, обусловленные избытком андрогенов с дефицитом альдостерона и глюкокортикостероидов или без него. Врожденная гиперплазия коры надпочечников сопровождается нарушением выработки не только ферментов в коре надпочечников, но и продуктов, синтезируемых в мозговом веществе надпочечников. Высокий уровень глюкокортикостероидов необходим для нормального синтеза катехоламинов (адреналина и норадреналина) в мозговом веществе. У пациентов с тяжелым дефицитом 21-гидроксилазы с классическим адреногенитальным синдромом сочетание низкого уровня кортизола и дефектов развития мозгового вещества (*дисплазии мозгового вещества надпочечников*) серьезно нарушает секрецию катехоламинов, предрасполагая к гипотензии и сердечно-сосудистому коллапсу [73].

В зависимости от природы и тяжести дефицита ферментов симптомы заболевания могут появиться в перинатальном периоде, подростковом возрасте или, реже, у взрослых. Например, при дефиците 21-гидроксилазы избыточная активность андрогенов у лиц женского пола приводит к появлению у них признаков маскулинизации: от гипертрофии клитора и псевдогермафродитизма у новорожденных девочек до олигоменореи, гирсутизма и акне у девушек в постпубертатном периоде. У лиц мужского пола избыток андрогенов сопровождается увеличением наружных половых органов и другими признаками преждевременного полового созревания в препубертатном периоде и олигоспермией у взрослых мужчин.

Врожденную гиперплазию коры надпочечников следует подозревать у любого новорожденного с неопределенными половыми признаками; тяжелый дефицит ферментов у новорожденных может быть жизнеугрожающим состоянием, сопровождающимся рвотой, дегидратацией и потерей соли.

Лечение пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников заключается в назначении экзогенных глюкокортикостероидов, которые помимо основного своего действия также снижают уровень АКТГ и препятствуют чрезмерному синтезу стероидных гормонов, ответственных за большинство симптомов. Минералокортикостероидная поддержка необходима при врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающейся потерей соли. Благодаря широкому распространению рутинного скрининга новорожденных на наличие врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также возможностям антенатального тестирования на наличие мутаций гена 21-гидроксилазы прогноз даже при самой тяжелой форме заболевания значительно улучшился.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Недостаточность коры надпочечников, или *гипофункция надпочечников*, может быть вызвана как заболеваниями надпочечников (*первичный гипоадренализм*), так и нарушением их стимуляции вследствие дефицита АКТГ (*вторичный гипоадренализм*) (табл. 24.10). Недостаточность коры надпочечников условно подраз-

ТАБЛИЦА 24.10 Недостаточность коры надпочечников

Первичная недостаточность

Утрата коры

Врожденная гипоплазия надпочечников
- Сцепленная с Х-хромосомой (ген *DAX1* на хромосоме Xp21)
- «Миниатюрный» тип (причина неизвестна)

Адренолейкодистрофия (ген *ALD* на хромосоме Xq28)

Аутоиммунная недостаточность надпочечников
- Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 (ген *AIRE1* на хромосоме 21q22)
- Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 2 (полигенный)
- Изолированный аутоиммунный адреналит (полигенный)

Инфекция
- Синдром приобретенного иммунодефицита
- Туберкулез
- Грибковая
- Острый геморрагический некроз (синдром Уотерхауза–Фридериксена)

Амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз

Метастазы злокачественной опухоли

Метаболические нарушения синтеза гормонов

Врожденная гиперплазия надпочечников (дефицит кортизола и альдостерона с вирилизацией)

Лекарственно- и стероид-индуцированное подавление функции клеток коры надпочечников или АКТГ-секретирующих клеток

Вторичная недостаточность

Заболевания гипоталамуса и гипофиза

Опухоль, воспаление (саркоидоз, туберкулез, гнойные и грибковые инфекции)

Подавление функции гипоталамуса и гипофиза

Длительное введение стероидов

Стероидпродуцирующие опухоли

АКТГ — адренокортикотропный гормон.

деляют на: (1) первичную острую недостаточность коры надпочечников (*адреналовый криз*); (2) первичную хроническую недостаточность коры надпочечников (*болезнь Аддисона*); (3) вторичную недостаточность коры надпочечников.

Первичная острая недостаточность коры надпочечников

Первичная острая недостаточность коры надпочечников возникает на фоне различных состояний:

- в форме *адреналового криза* (при любом стрессе у лиц с хронической недостаточностью коры надпочечников может развиться адреналовый криз, при котором понадобится немедленное введение кортикостероидов);
- у пациентов, получающих лечение кортикостероидами, при *быстрой отмене препаратов* или *в отсутствие увеличения дозы гормонов в ответ на острый стресс* может развиться адреналовый криз в результате неспособности атрофированных надпочечников вырабатывать глюкокортикостероиды;
- в результате *массивного кровоизлияния в надпочечники* с повреждением их коры, например у новорожденных при длительных родах, осложнившихся родовой травмой и гипоксией. Острой недостаточности коры надпочечников также способствует дефицит протромбина в течение нескольких дней после рождения. Кровоизлияние в надпочечники возможно и у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, у пациентов в послеоперационном периоде, осложнившемся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и геморрагическим инфарктом надпочечников, а также как осложнение бактериальной инфекции. Острую недостаточность коры надпочечников в результате кровоизлияния на фоне инфекционно-токсического воздействия или травмы называют *синдромом Уотерхауза–Фридериксена* [74, 75].

Синдром Уотерхауза–Фридериксена

Этот редкий фатальный синдром характеризуется следующими признаками:

- развивается на фоне тяжелой бактериальной инфекции, как правило септицемии, вызванной *N. meningitidis*, реже — другими высоковирулентными микроорганизмами, например *Pseudomonas* spp., пневмококками, стафилококками, *H. influenzae*;
- гипотензия быстро прогрессирует до развития шока;
- осложняется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, сопровождающимся геморрагической сыпью в виде звездного неба;
- недостаточность коры надпочечников, вызванная массивным двухсторонним кровоизлиянием в них, быстро прогрессирует.

Синдром Уотерхауза–Фридериксена наблюдается в любом возрасте, но чаще возникает у детей. Механизм, лежащий в основе кровоизлияния в надпочечники, неясен, но определенную роль играют прямое бактериальное поражение мелких сосудов надпочечников, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, васкулит, вызванный эндотоксинами, а также васкулит гиперчувствительности. Независимо от механизма развития поражения надпочечники принимают вид мешков, заполненных сгустками крови, и имеют полностью нарушенную структуру (рис. 24.46). При гистологическом исследовании можно определить, что кровоизлияние начинается в мозговом веществе вблизи тонкостенных венозных синусоидов, а затем распространяется к периферии, захватив кору и оставив неповрежденными скопления клеток коры (рис. 24.47). При быстрой диагностике данного состояния и своевременной эффективной терапии антибиотиками возможен благоприятный исход, однако обычно процесс развивается внезапно и быстро прогрессирует. Диагностика должна сопровождаться немедленным лечением, иначе в течение нескольких часов или дней наступает летальный исход.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников

В статье, опубликованной в 1855 г., Томас Аддисон впервые описал пациентов с такими симптомами, как

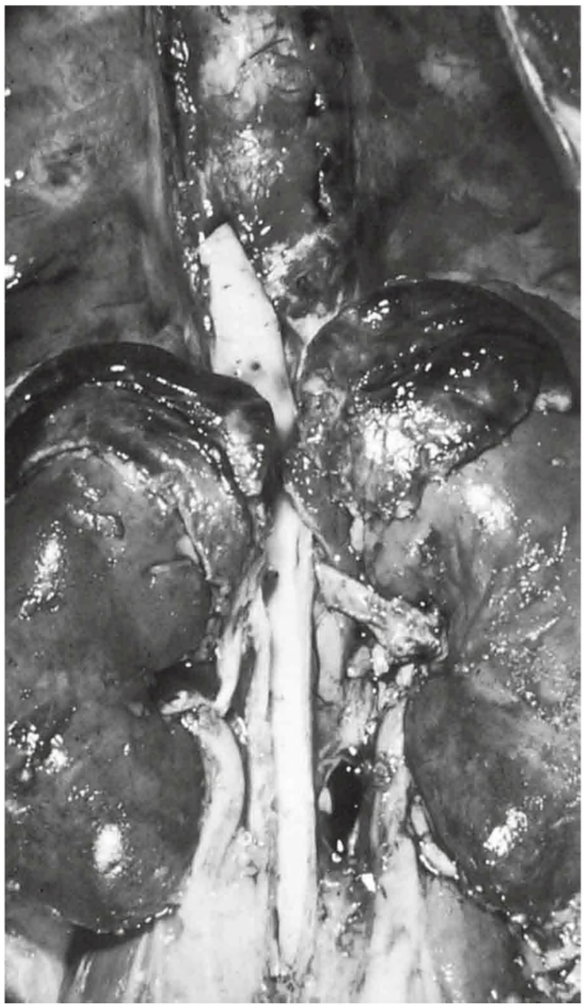


РИС. 24.46 Синдром Уотерхауза–Фридериксена у ребенка. Темные, пропитанные кровью надпочечники увеличены вследствие массивных кровоизлияний.

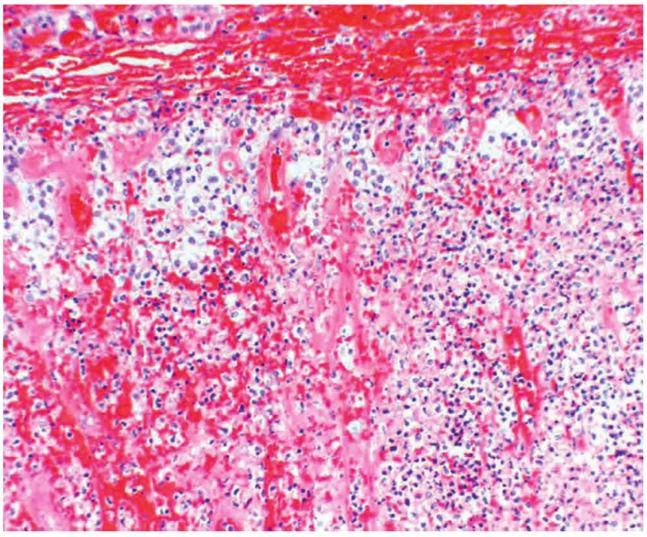


РИС. 24.47 Синдром Уотерхауза–Фридериксена (при аутопсии выявлены сморщенные надпочечники с обширными кровоизлияниями). При гистологическом исследовании видна сохранная структура небольшой части коры.

общая слабость и утомляемость, выраженная слабость сердечной деятельности и специфические изменения цвета кожи, связанные с болезнью «надпочечных капсул» [76]. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (*болезнь Аддисона*) — это редкое заболевание, возникающее в результате прогрессирующего разрушения коры надпочечников. Симптомы недостаточности коры надпочечников появляются только после того, как произошла утрата 90% клеток коры. Причины первичной хронической недостаточности коры надпочечников перечислены в табл. 24.10. Несмотря на то что заболевание поражает людей всех рас и обоего пола, некоторые его причины (например, аутоиммунный адреналит) значительно чаще наблюдаются у женщин европеоидной расы.

Патогенез. Кора надпочечников поражается при разных заболеваниях, включая лимфому, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, грибковые инфекции, а также кровоизлияние в надпочечники, но причинами более 90% наблюдений первичной хронической недостаточности коры надпочечников являются аутоиммунный адреналит, туберкулез, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и метастазы злокачественной опухоли в надпочечники.

Аутоиммунный адреналит — самая частая причина первичной хронической недостаточности коры надпочечников в развитых странах (60–70%). При этом заболевании происходит аутоиммунное разрушение клеток коры надпочечников. У таких пациентов определяются аутоантитела к некоторым ключевым ферментам стероидогенеза (21-гидроксилазе, 17-гидроксилазе). Аутоиммунный адреналит может развиться на фоне одного из двух состояний:

- *аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1*, также известного как *аутоиммунная полиэндокринопатия* или *кандидоз-эктодермальная дистрофия*. Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 характеризуется хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, патологическими изменениями кожи, зубной эмали и ногтей (эктодермальной дистрофией) в сочетании с органоспецифическими аутоиммунными поражениями (аутоиммунным адреналитом, аутоиммунным гипопаратиреозом, идиопатическим гипогонадизмом, пернициозной анемией), приводящими к иммуноопосредованному разрушению органов-мишеней. Причиной аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1 является мутация гена *AIRE* (аутоиммунного регуляторного гена), расположенного на хромосоме 21q22. AIRE преимущественно экспрессируется в тимусе, где функционирует как фактор транскрипции, который стимулирует экспрессию многих антигенов периферических тканей. Аутореактивные Т-лимфоциты, распознающие эти антигены, подвергаются клональной делеции (*см.* главу 6) [77]. При утрате функции AIRE нарушается центральная толерантность к антигенам периферических тканей и запускается аутоиммунная реакция;

- *аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 2*, который обычно манифестирует в раннем пубертатном периоде и проявляется сочетанием недостаточности коры надпочечников и аутоиммунного тиреоидита или СД типа I. При данном синдроме (в отличие от аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1) не развиваются кандидоз кожи и слизистых оболочек, эктодермальная дистрофия и аутоиммунный гипопаратиреоз.

Грибковые инфекции и *туберкулез* также могут быть причиной первичной хронической недостаточности коры надпочечников. Воспаление надпочечников при туберкулезе (ранее бывшее причиной до 90% случаев заболеваний) стало наблюдаться гораздо реже в связи с широким применением противотуберкулезной терапии. Однако в связи с новой волной эпидемии туберкулеза в крупных городах и персистированием заболевания в развивающихся странах эту причину недостаточности коры надпочечников не следует сбрасывать со счетов. Туберкулезный адреналит обычно сопровождается активной туберкулезной инфекцией другой локализации, чаще всего легких и мочеполового тракта. К первичной хронической недостаточности коры надпочечников также могут привести диссеминированные инфекции, вызванные *H. capsulatum* и *C. immitis*. Лица со СПИДом имеют высокий риск развития недостаточности коры надпочечников в результате инфекций, вызванных цитомегаловирусом, *M. avium-intercellulare*, и неинфекционных осложнений (саркома Капоши).

Еще одна причина недостаточности коры надпочечников — *метастатические опухоли*. Так, диссеминированные карциномы достаточно часто метастазируют в надпочечники. Несмотря на то что у большинства пациентов с метастазами в надпочечники функция органа сохраняется, разрушение коры настолько массивно, что приводит к недостаточности ее функции. Чаще всего в надпочечники метастазируют карциномы легкого и молочной железы, хотя в надпочечники могут метастазировать и другие опухоли, включая карциномы ЖКТ, злокачественные меланомы и опухоли кроветворной ткани.

Генетическими причинами недостаточности коры надпочечников являются *врожденная гипоплазия надпочечников* и *адренолейкодистрофия* (*см.* главу 28). Врожденная гипоплазия надпочечников — редкое сцепленное с Х-хромосомой заболевание, вызванное мутациями гена, кодирующего синтез фактора транскрипции, участвующего в развитии надпочечников.

Морфология. Характер изменений надпочечников зависит от причины заболевания. *Первичный аутоиммунный адреналит* характеризуется неравномерным сморщиванием желез, которые иногда довольно трудно найти в околопочечной жировой клетчатке. При гистологическом исследовании в коре надпочечника среди спавшейся соединительной ткани определяются немногочисленные остаточные кортикальные клетки, а также лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности, которая может распространяться на прилегающее мозговое вещество, но оно при этом не страдает (рис. 24.48). При *туберкулезном и грибковом поражении* структура надпочечников нарушена вследствие гранулематозного воспаления, характерного для данных возбудителей. При *метастатическом поражении* надпочечники увеличены в размерах, а их нормальная структура существенно изменена инфильтративно растущей опухолью.

Клинические признаки. Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников развивается незаметно и не проявляется то тех пор, пока уровень циркулирующих в крови глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов не снизится значительно. Начальные симптомы — слабость и легкая утомляемость — могут быть расценены как неспецифические. Часто присутствуют симптомы поражения органов ЖКТ, включая анорексию, тошноту, рвоту, потерю массы тела и диарею. У лиц с первичными заболеваниями надпочечников достаточно типичным признаком является *гиперпигментация кожи*, особенно на участках, подверженных воздействию солнечных лучей и в зонах сдавления, таких как шея, локти, колени и суставы пальцев. Это связано с повышением выработки проопиомеланокортина, который образуется в передней доле гипофиза и является предшественником АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона. Напротив, у лиц с недостаточностью коры надпочечников, вызванной первичными заболеваниями гипофиза или гипоталамуса, гиперпигментация отсутствует. Снижение минералокортикостероидной активности у лиц с первичной недостаточностью коры надпочечников приводит к задержке калия и потере натрия с развитием гиперкалиемии, гипонатриемии, гипотензии и снижением объема жидкости. Иногда в результате дефицита глюкокортикостероидов и нарушения глюконеогенеза может развиваться гипогликемия. Стрессовые воздействия, например инфекция, травма или хирургическое вмешательство, у таких пациентов могут спровоцировать адреналовый криз, проявляющийся некупируемой рвотой, болями в животе, гипотензией, комой и сердечно-сосудистым коллапсом. При отсутствии

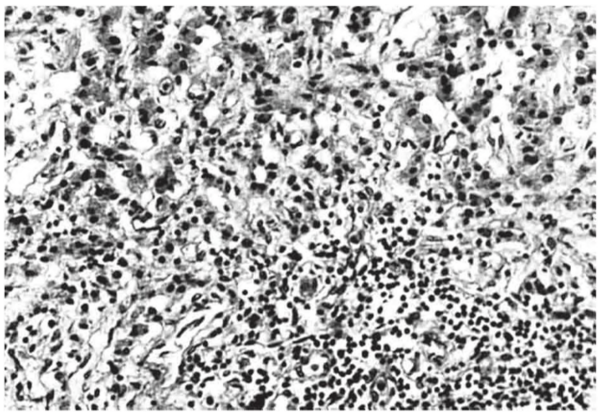


РИС. 24.48 Аутоиммунный адреналит. Почти все клетки коры, за исключением небольшого, расположенного под капсулой скопления клеток, утрачены. Также отмечается выраженная инфильтрация ткани надпочечника мононуклеарными клетками.

немедленного лечения кортикостероидами быстро наступает летальный исход.

Вторичная недостаточность коры надпочечников

Любые поражения гипоталамуса и гипофиза, которые сопровождаются снижением выработки АКТГ, например метастатические злокачественные опухоли, инфекция, инфаркт или облучение, приводят к развитию вторичной недостаточности коры надпочечников (гипоадренализму), имеющей много общего с первичной хронической недостаточностью этого органа. Так, длительный прием глюкокортикостероидов подавляет выработку АКТГ и функцию надпочечников. При вторичной недостаточности коры надпочечников гиперпигментация, характерная для первичной хронической недостаточности этого органа, отсутствует, т.к. уровень меланоцитостимулирующего гормона не повышается. Характерными признаками вторичной недостаточности коры надпочечников являются недостаточная выработка кортизола и андрогенов, но нормальный или близкий к норме уровень продукции альдостерона. Таким образом, при недостаточности коры надпочечников, развившейся вторично на фоне нарушений гипофиза, выраженная гипонатриемия и гиперкалиемия отсутствуют.

Может наблюдаться изолированный дефицит АКТГ, а в некоторых наблюдениях он является одним из компонентов пангипопитуитаризма, сопровождающегося первичным дефицитом множества тропных гормонов. Вторичную недостаточность коры надпочечников можно отличить от первичной хронической недостаточности по низкому уровню АКТГ в плазме крови. У пациентов с первичным заболеванием разрушение коры надпочечников препятствует реакции организма на экзогенное введение АКТГ, тогда как у пациентов с вторичной недостаточностью отмечается значимое повышение уровня кортизола в плазме крови.

Морфология. При недостаточности коры надпочечников, развившейся вторично вследствие поражения гипоталамуса или гипофиза, надпочечники могут быть умеренно или значительно уменьшены в размерах в зависимости от выраженности дефицита АКТГ. Маленькие сморщенные железы обычно сохраняют свой желтый цвет из-за наличия небольшого количества липидов. Кора часто тонкая и представлена в основном клубочковой зоной, мозговое вещество не изменено.

ОПУХОЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Как указано ранее, причиной различных форм гиперадренализма могут быть функционирующие опухоли надпочечников. У взрослых аденомы и карциномы коры надпочечников наблюдаются почти с одинаковой частотой, а у детей преобладают карциномы. Большинство опухолей коры надпочечников являются спорадическими, но существуют два наследственных синдрома, ассоциированных с предрасположенностью к развитию карциномы коры надпочечников: *синдром Ли–Фраумени*, при котором есть зародышевые мутации гена *p53* (*см.* главу 7), и *синдром Беквита–Видемана*, являющийся импринтинговым заболеванием (*см.* главу 10). Функционирующие аденомы обычно ассоциируются с гиперальдостеронизмом и синдромом Кушинга, тогда как вирилизация чаще сочетается с карциномой. Однако не все адренокортикальные опухоли вырабатывают стероидные гормоны (т.е. являются функционирующими). На основании только морфологических признаков невозможно отличить функционирующие опухоли коры надпочечников от нефункционирующих. Функциональную активность опухоли определяют, измеряя уровни гормонов или их метаболитов в крови, а также по клиническим данным.

Морфология. Большинство *аденом коры надпочечников* являются клинически бессимптомными. Их обычно обнаруживают случайно при обследовании органов брюшной полости по поводу других заболеваний (*см.* далее) и при аутопсии. Некоторые эксперты полагают, что клинические или биохимические признаки гиперфункции органа должны быть при всех аденомах надпочечников по определению и что случайно обнаруженные «опухоли» лучше относить к гиперплазии. Типичная аденома коры надпочечников представляет собой четко очерченное узловое образование, достигающее 2,5 см в диаметре и обусловливающее увеличение надпочечника (рис. 24.49). В отличие от функционирующих аденом, которые сопровождаются атрофией прилегающей к аденоме ткани коры, кора около нефункционирующей аденомы не изменена. На разрезе аденома обычно имеет желтый или желто-коричневый цвет из-за наличия в ее клетках липидов. При микроскопическом исследовании аденома состоит из клеток, сходных с нормальными клетками коры надпочечника. Ядра клеток обычно мелкие, хотя даже в доброкачественных образованиях может наблюдаться ядерный плеоморфизм различной степени (*эндокринная атипия*). Цитоплазма опухолевых клеток варьирует от эози-

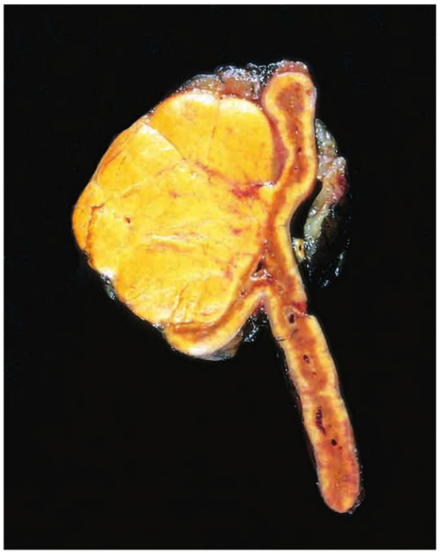


РИС. 24.49 Аденома коры надпочечника. В отличие от узловой гиперплазии аденома представляет собой одиночное узловое образование с четкими границами. Функциональное состояние аденомы коры надпочечника никак не связано с ее макро- или микроскопическими особенностями.

нофильной до вакуолизированной в зависимости от присутствия в ней липидов (рис. 24.50). Митотическая активность опухолевых клеток минимальна.

Адренокортикальные карциномы являются редкими опухолями, которые могут развиваться в любом, в т.ч. в детском, возрасте. Карциномы чаще, чем аденомы, бывают функционирующими и обычно сопровождаются признаками вирилизации или другими симптомами гиперадренализма. В большинстве наблюдений адренокортикальные карциномы представляют собой крупные, инвазивно растущие образования, часто достигающие 20 см в диаметре и почти полностью замещающие собой надпочечник (рис. 24.51). Реже карциномы имеют вид небольших, четко очерченных образований, трудно отличимых от аденом. На разрезе карциномы коры надпочечников обычно неоднородные, с нечеткими границами, зонами некроза, кровоизлияниями и кистозными изменениями. Адренокортикальные карциномы склонны к прорастанию в надпочечниковую вену, нижнюю полую вену и лимфатические сосуды. Опухоль часто метастазирует в регионарные и периаортальные лимфатические узлы, также наблюдаются отдаленные гематогенные метастазы в легкие и другие внутренние органы. Метастазирование в кости отмечается редко. Средняя выживаемость составляет ≈ 2 года. При микроскопическом исследовании карциномы коры надпочечников могут состоять из высокодифференцированных клеток, напоминающих клетки кортикальных аденом, или из причудливых гигантских клеток (рис. 24.52), которые бывает трудно отличить от метастазов недифференцированной карциномы в надпочечники. Между этими крайними проявлениями существуют опухоли с умеренной степенью анаплазии, часть которых состоит преимущественно из веретенообразных клеток. В надпочечники могут метастазировать аденокарциномы, особенно бронхогенного происхождения, и их бывает трудно отличить от первичной карциномы коры надпочечников. Важно отметить, что метастазы карциномы в надпочечниках наблюдаются значительно чаще, чем первичная карцинома.

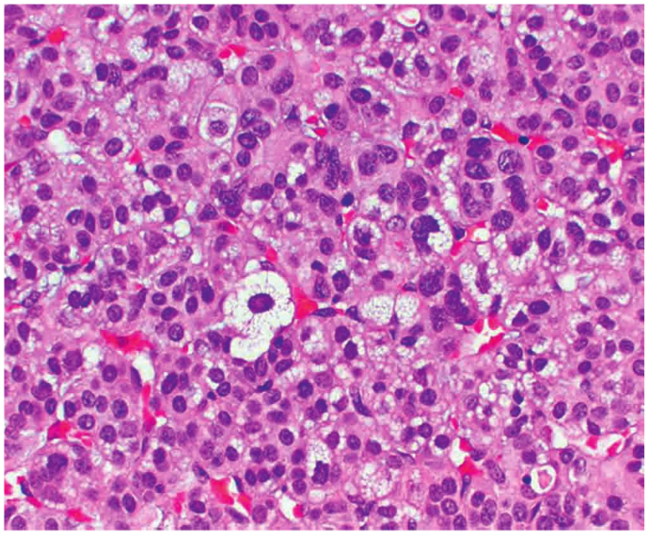


РИС. 24.50 Гистологическое строение аденомы коры надпочечника. Опухолевые клетки вакуолизированы из-за наличия в их цитоплазме липидов. Отмечается умеренно выраженный ядерный плеоморфизм, однако митотическая активность клеток и очаги некроза не определяются.

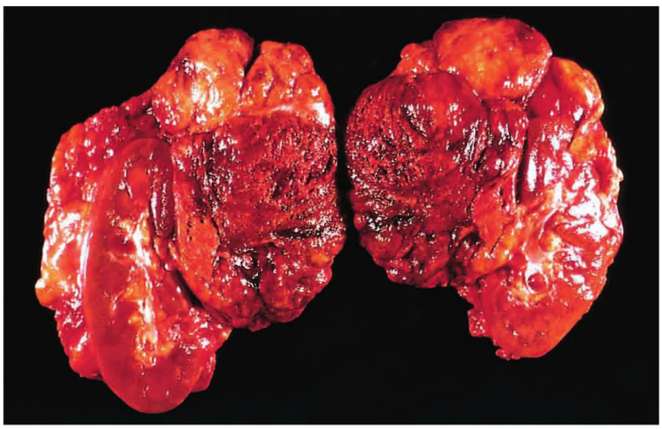


РИС. 24.51 Карцинома коры надпочечника. Опухоль с обширными зонами кровоизлияний и некроза сморщивает почку и сдавливает ее верхний полюс.

Заболевания мозгового вещества надпочечников

Мозговое вещество надпочечников эмбриогенетически, функционально и структурно отличается от коры надпочечников. Оно построено из специализированных клеток — нейроэндокринных (производных нервного гребня), обозначаемых как *хромаффинные клетки*, и сустенциальных (поддерживающих) клеток. Мозговое вещество надпочечников является главным источником катехоламинов (адреналина, норадреналина) в организме человека. Нейроэндокринные клетки, аналогичные хромаффинным клеткам, широко распространены за пределами надпочечников в виде скоплений и узлов, которые совместно с мозговым веществом надпочечников составляют *систему параганглиев*.

Вненадпочечниковые параганглии тесно связаны с вегетативной нервной системой, по локализации их делят на 3 группы: (1) брахиомерные (жаберные); (2) интравагальные; (3) аортосимпатические. Брахиомерные и интравагальные параганглии связаны с парасимпатической системой, располагаются вблизи крупных артерий и черепных нервов головы и шеи и включают каротидные тельца (*см.* главу 16). Интравагальные параганглии, как следует из названия, располагаются вдоль блуждающего нерва. Аортосимпатические параганглии связаны с сегментными ганглиями симпатической системы и расположены вдоль брюшной аорты. В эту группу также входят органы Цуккеркандля, расположенные в области бифуркации аорты.

Самыми важными заболеваниями мозгового вещества надпочечников являются опухоли из хромаффинных клеток (*феохромоцитомы*) и нейрональные опухоли (*нейробластические опухоли*). Нейробластические опухоли подробно обсуждены в главе 10.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитомы состоят из хромаффинных клеток, которые синтезируют и выделяют катехоламины, а

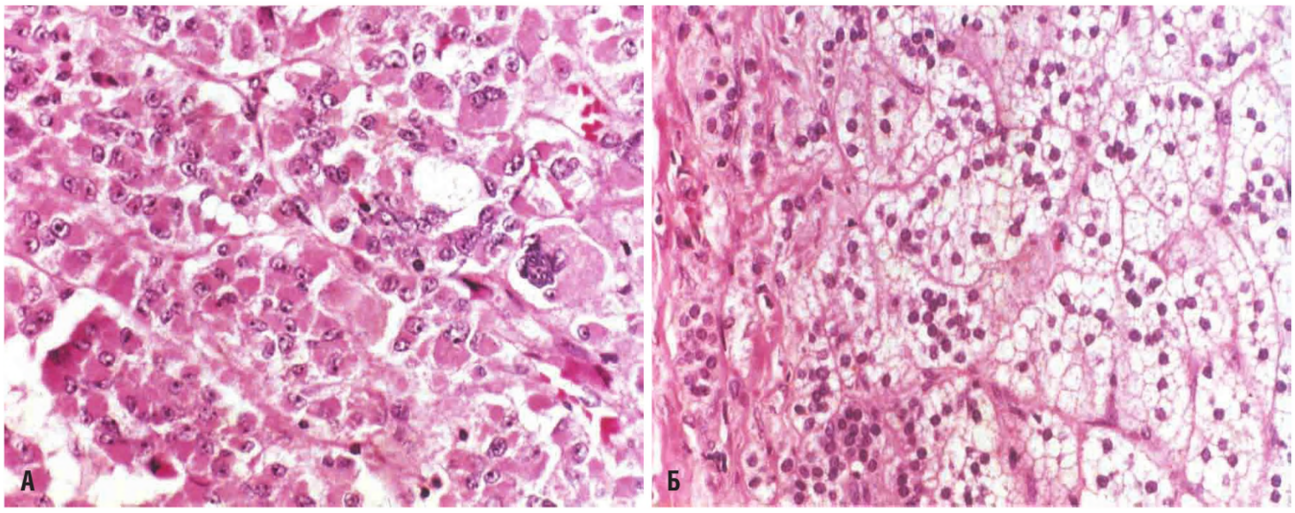


РИС. 24.52 **(А)** Карцинома коры надпочечника с признаками выраженной анаплазии. **(Б)** Сравните с нормальными клетками коры надпочечника.

в некоторых случаях и пептидные гормоны. Важно своевременно диагностировать эти опухоли, поскольку они являются редкой, но поддающейся хирургической коррекции причиной артериальной гипертензии. Традиционно феохромоцитомы ассоциируются с *правилом 10%*:

- *10% феохромоцитом являются вненадпочечниковыми* и развиваются в органах Цуккеркандля и каротидном тельце. Феохромоцитомы, локализующиеся во вненадпочечниковых параганглиях, называют *параганглиомами* (*см.* главу 16);
- *10% спорадических феохромоцитом надпочечников являются двухсторонними*; этот показатель может возрастать до 50% в наблюдениях, связанных с наследственными синдромами (*см.* далее);
- *10% феохромоцитом надпочечников являются злокачественными*, что определяется наличием метастазов. Необходимо отметить, что злокачественность более характерна для вненадпочечниковых параганглиом и опухолей, развивающихся на фоне некоторых зародышевых мутаций (20–40%) (*см.* далее);
- *10% феохромоцитом надпочечников не сопровождаются артериальной гипертензией*. Среди 90% опухолей, проявляющихся гипертензией, ≈ 65% характеризуются развитием кризов, связанных с внезапным повышением артериального давления и сердцебиением, которые могут быть летальными;

Правило 10% для наследственных феохромоцитом в настоящее время модифицировано: ≈ 25% лиц с феохромоцитомами и параганглиомами являются носителями зародышевой мутации одного из 6 известных к настоящему времени генов (табл. 24.11) [79]. Пациенты с опухолями на фоне зародышевых мутаций обычно моложе, чем лица со спорадическими опухолями, при этом у первых чаще наблюдается двухстороннее поражение. Опухоли, развивающиеся на фоне зародышевых мутаций гена *SDHB*, чаще являются злокачественными (≈ 30%). Три комплексные субъединицы генов сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*, *SDHC* и *SDHD*) кодируют синтез белков, участвующих в митохондриальном транспорте электронов и определяющих чувствительность клетки к кислороду.

Предполагается, что утрата функции одной или нескольких этих субъединиц приводит к стабилизации онкогенного гипоксия-индуцибельного фактора 1α (HIF-1α), стимулирующего онкогенез [80]. Стабилизация HIF-1α — наиболее вероятный механизм, лежащий в основе предрасположенности пациентов с синдромом Гиппеля–Линдау к развитию злокачественных опухолей, поскольку белок Гиппеля–Линдау в норме разрушает HIF-1α.

Морфология. Макроскопически феохромоцитомы варьируют от небольших, четко очерченных и ограниченных тканью надпочечника образований (рис. 24.53) до крупных, геморрагического вида образований массой несколько килограммов. Средняя масса феохромоцитомы составляет 100 г, но описаны опухоли массой от 1 до 4000 г. Крупные опухоли четко отграничены от надпочечника соединительной тканью или ободком сдавленной ткани коркового или мозгового вещества надпочечника. Наличие хорошо васкуляризованных фиброзных перегородок обусловливает дольчатую структуру опухоли. Во многих опухолях могут определяться остатки ткани надпочечника, распластанные на поверхности или расположенные в области одного из полюсов. На разрезе ткань небольших феохромоцитом имеет желто-коричневый цвет. В крупных образованиях, как правило, наблюдаются участки кровоизлияний, зоны некроза и кистозные изменения, из-за чего рисунок ткани надпочечника обычно стерт. При инкубации нефиксированной ткани опухоли в растворе бихромата калия цвет опухоли меняется на темно-коричневый вследствие окисления катехоламинов, что обозначают термином «хромаффинность».

Гистологическое строение феохромоцитом весьма разнообразно. Опухоли состоят, как правило, из хромаффинных клеток, имеющих полигональную либо вытянутую форму, которые сгруппированы с поддерживающими клетками в мелкие гнезда (*Zellballen*) или

ТАБЛИЦА 24.11 Наследственные синдромы, связанные с феохромоцитомой и вненадпочечниковыми параганглиомами

Синдром	Ген	Новообразование	Другие проявления
Множественная эндокринная неоплазия типа 2A	*RET*	Феохромоцитома	Медуллярная карцинома щитовидной железы Гиперплазия паращитовидных желез
Множественная эндокринная неоплазия типа 2B	*RET*	Феохромоцитома	Медуллярная карцинома щитовидной железы Марфаноподобный внешний вид Ганглионеврома кожи и слизистых оболочек
Нейрофиброматоз типа I	*NF1*	Феохромоцитома	Нейрофиброматоз Пятна на коже цвета кофе с молоком Глиома зрительного нерва
Гиппеля–Линдау	*VHL*	Феохромоцитома, параганглиома (редко)	Почечно-клеточная карцинома Гемангиобластома Эндокринные опухоли поджелудочной железы
Наследственная параганглиома 1	*SDHD*	Феохромоцитома, параганглиома	
Наследственная параганглиома 3	*SDHC*	Параганглиома	
Наследственная параганглиома 4	*SDHB*	Феохромоцитома, параганглиома	

[Elder EE et al.: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 89:193–201, 2005.]

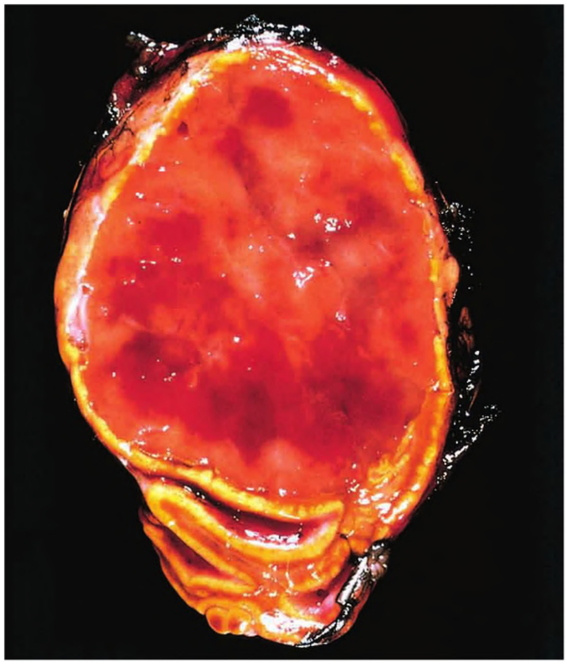


РИС. 24.53 Феохромоцитома. Опухоль с участками кровоизлияний окружена тонкой полоской кортикального слоя. Внизу определяется остаточная ткань надпочечника [предоставлено Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, IL].

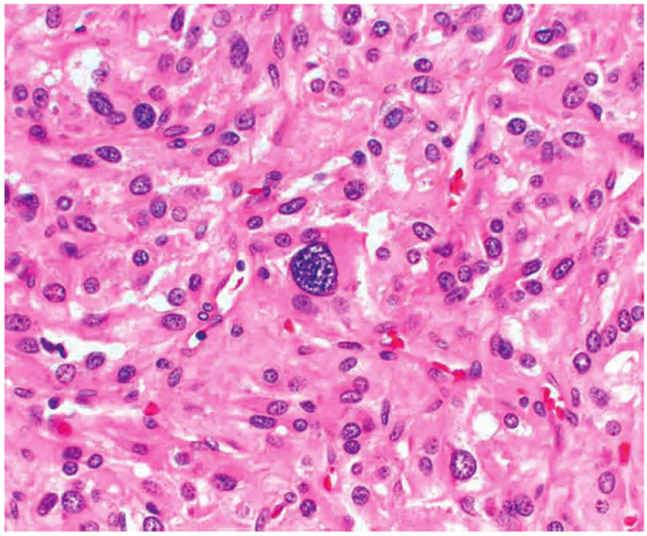


РИС. 24.54 Феохромоцитома с характерными гнездными скоплениями клеток с хорошо выраженной цитоплазмой. На этом препарате гранулы, содержащие катехоламины, неразличимы. Нередко даже в доброкачественных феохромоцитомах можно обнаружить причудливые клетки [предоставлено Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, IL].

альвеолы и окружены хорошо развитой сетью капилляров (рис. 24.54). Редко преобладающим типом клеток являются веретенообразные клетки, при этом в одной опухоли могут быть участки различного гистологического строения. Цитоплазма клеток мелкозернистая и лучше всего визуализируется при импрегнации серебром благодаря наличию гранул, содержащих катехоламины. Ядра клеток обычно округлой или овальной формы с точечным распределением хроматина по типу «соль и перец», что является характерным признаком нейроэндокринных опухолей. При электронной микроскопии выявляется различное количество связанных с мембраной электронно-плотных секреторных гранул (рис. 24.55). Хромаффинные клетки иммунопозитивны на нейроэндокринные маркеры (хромогранин и синаптофизин), тогда как периферические поддерживающие клетки реагируют с антителами к белку S-100 (этот кальцийсвязывающий белок экспрессируют различные клетки мезенхимального типа).

Определить признаки злокачественности в феохромоцитоме может быть сложно, т.к. нет гистологических

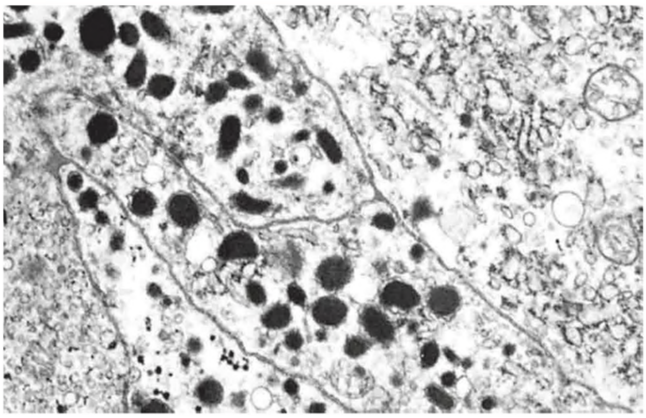


РИС. 24.55 Феохромоцитома. При электронной микроскопии видно, что клетки опухоли содержат мембраносвязанные секреторные гранулы, в которых накапливаются катехоламины (×30 000).

признаков, достоверно прогнозирующих клиническое поведение опухоли. Некоторые гистологические признаки, например число митозов, сливающиеся очаги некроза и веретеноклеточная морфология, ассоциируются с агрессивным поведением опухоли и повышенным риском метастазирования, но не являются абсолютно достоверными. Опухоли с гистологическими признаками «доброкачественности» могут метастазировать, тогда как опухоли, состоящие из причудливых плеоморфных клеток, могут не выходить за пределы надпочечников. Фактически клеточный и ядерный плеоморфизм, характеризующийся наличием гигантских клеток и фигур митоза, часто определяется в доброкачественных феохромоцитомах, тогда как мономорфность клеток парадоксальным образом ассоциируется с агрессивным поведением опухоли. В доброкачественных образованиях даже могут быть признаки инвазии опухоли в капсулу и сосуды. В связи с этим определение злокачественности феохромоцитом основано исключительно на наличии метастазов, которые могут быть обнаружены в регионарных лимфатических узлах и в легких, печени и костях.

Клинические признаки. Основным клиническим проявлением феохромоцитомы является *артериальная гипертензия* (90%). У ≈ 65% пациентов с гипертензией развиваются *кризы* (пароксизмальная форма заболевания), которые проявляются внезапным резким повышением артериального давления, сопровождающимся тахикардией, головной болью, повышенным потоотделением, тремором и чувством тревоги. Кризы могут также сопровождаться болью в животе или груди, тошнотой и рвотой. *Изолированные* пароксизмальные эпизоды гипертензии наблюдаются менее чем у 50% пациентов, чаще отмечается постоянно повышенное артериальное давление, перемежающееся кризами. Кризы могут быть спровоцированы эмоциональным стрессом, физической нагрузкой, изменениями положения тела и пальпацией области опухоли. У пациентов с параганглиомами мочевого пузыря приступ может быть спровоцирован самим актом мочеиспускания. Эпизоды повышения артериального давления обусловлены внезапным выделением катехоламинов и могут спровоцировать сердечную недостаточность, отек легких, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков и инсульт.

Кардиальные осложнения ассоциируются с развитием *катехоламиновой кардиомиопатии*, или *катехоламин-индуцированной нестабильности миокарда*, и желудочковыми аритмиями. Неспецифические изменения миокарда (очаги некроза, инфильтрация мононуклеарными клетками и интерстициальный фиброз) возникают как вторично из-за ишемического повреждения вследствие вызванного катехоламинами спазма коронарных артерий, так и первично за счет токсического действия катехоламинов. В некоторых случаях феохромоцитома секретирует такие гормоны, как соматостатин и АКТГ, что определяет ее клинические проявления. Лабораторная диагностика феохромоцитомы основывается на определении повышенной экскреции с мочой свободных катехоламинов и их метаболитов (ванилилминдальной кислоты и метанефринов).

Изолированные доброкачественные опухоли удаляют хирургически, в дооперационном периоде и во время операции пациентам назначают адреноблокаторы для профилактики гипертонического криза. При множественных поражениях необходимо длительное лечение артериальной гипертензии.

Другие заболевания надпочечников

Кисты надпочечников встречаются относительно редко, однако благодаря широкому использованию современных методов визуализации органов брюшной полости частота выявления этих образований в последнее время увеличилась. Крупные кисты могут вызвать симптомы, обусловленные масс-эффектом, в т.ч. боль в боковых отделах живота. Как кортикальные, так и медуллярные опухоли могут подвергаться некрозу и кистозной дегенерации, а также проявляться в виде нефункционирующих кист.

Миелолипомы надпочечников являются редкими доброкачественными образованиями из зрелых жировых и гемопоэтических клеток и могут достигать крупных размеров. При гистологическом исследовании определяются зрелые адипоциты и скопления гемопоэтических клеток всех трех ростков кроветворения. В кортикальных опухолях и надпочечниках с гиперплазией коры также могут определяться участки миелолипоматозных изменений.

Большинство образований обнаруживают случайно. Термин «инциденталома надпочечника» используют для обозначения случайно выявляемых при лучевых методах исследования образований надпочечников у пациентов без каких-либо симптомов или у лиц, страдающих заболеваниями, не связанными с поражением надпочечников [78]. Распространенность инциденталом, определяемая на основании результатов лучевых методов исследования, составляет ≈ 4%, при этом она увеличивается с возрастом. К счастью, подавляющее большинство инциденталом надпочечников представляют собой небольшие гормонально неактивные кортикальные аденомы, не имеющие клинического значения.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ

Синдромы MEN представляют собой группу наследственных заболеваний, характеризующихся пролиферативными процессами и новообразованиями (гиперплазия, аденома и карцинома) в нескольких эндокринных органах.

Подобно другим наследственным злокачественным образованиям (*см.* главу 7), эндокринные опухоли при синдромах MEN имеют свойства, отличающие их от спорадических опухолей:

- развиваются в *молодом возрасте* в отличие от спорадических опухолей;
- возникают в *нескольких эндокринных органах синхронно* (в одно и то же время) или *метахронно* (в разное время);
- даже в пределах одного органа опухоли часто являются *мультифокальными*;
- развитию обычно предшествует *бессимптомная эндокринная гиперплазия* клеток-предшественников. Например, у лиц с MEN-2 практически всегда присутствует гиперплазия С-клеток в участках щитовидной железы, прилегающих к зоне роста медуллярной карциномы;
- обычно являются *более агрессивными* и чаще *рецидивируют*, чем спорадические эндокринные опухоли.

Множественная эндокринная неоплазия типа 1

MEN-1, или *синдром Вермера*, — редкое наследственное заболевание (≈ 2 случая на 100 тыс. человек), при котором поражаются *паращитовидные железы, поджелудочная железа* и *гипофиз* (мнемоническое правило трех «P» в английском написании: **P**arathyroid, **P**ancreas, **P**ituitary).

Самое частое проявление MEN-1 (80–95%) — *первичный гиперпаратиреоз*, проявления которого являются первыми симптомами заболевания у большинства пациентов и который присутствует практически у всех пациентов в возрасте 40–50 лет. Изменения паращитовидных желез включают как гиперплазию, так и аденомы. Гиперплазия при MEN-1 является моноклональным процессом.

Главной причиной заболеваемости и смертности пациентов с MEN-1 являются *эндокринные опухоли поджелудочной железы*. Эти опухоли обычно агрессивны, часто их первое проявление — метастазы. Нередко обнаруживают множественные микроаденомы, рассеянные в ткани поджелудочной железы на фоне одного или двух больших образований. Эндокринные опухоли поджелудочной железы часто бывают функционирующими. Чаще всего они секретируют панкреатический полипептид и не сопровождаются синдромом эндокринной гиперсекреции. Среди функционирующих опухолей поджелудочной железы с клиническими симптомами чаще всего наблюдаются гастриномы, сопровождающиеся синдромом Золлингера–Эллисона, а также инсулиномы, сопровождающиеся гипогликемией и неврологическими нарушениями.

Самой частой опухолью передней доли гипофиза на фоне MEN-1 является *лактотропная аденома*. У некоторых пациентов развивается акромегалия из-за опухолей, секретирующих соматотропный гормон.

В настоящее время установлено, что спектр поражений при первичном гиперпаратиреозе выходит далеко за пределы трех органов. Так, гастриномы у лиц с MEN-1 чаще всего локализуются в *двенадцатиперстной кишке* (частота таких гастрином значительно превосходит частоту гастрином поджелудочной железы), при этом у одного и того же пациента могут присутствовать синхронные опухоли двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. Кроме того, при первичном гиперпаратиреозе наблюдаются карциноидные опухоли, аденомы щитовидной железы и коры надпочечников, а также липомы.

Синдром MEN-1 вызывают зародышевые мутации гена-супрессора опухолей *MEN1*, который кодирует синтез 610-аминокислотного белка менина. Механизм действия менина до конца не ясен, но известно, что он играет определенную роль в регуляции процесса транскрипции гена [81]. Менин является компонентом нескольких различных комплексов факторов транскрипции, которые (в зависимости от других составляющих их белков) могут либо активировать, либо подавлять экспрессию гена. Например, некоторые комплексы, содержащие менин, активируют экспрессию ингибиторов клеточного цикла, таких как p16 и p27, в то время как сам менин не позволяет фактору транскрипции JunD активировать транскрипцию [82]. Как и в случае со многими другими онкогенами и генами-супрессорами опухолей, ассоциированными со специфическими новообразованиями, механизм, приводящий к увеличению частоты нейроэндокринных опухолей при дефектах гена менина, неизвестен.

Основные клинические признаки MEN-1 обычно обусловлены избытком пептидных гормонов (рецидивирующая гипогликемия, вызванная β-клеточной опухолью, трудноизлечимые пептические язвы у лиц с синдром Золлингера–Эллисона, нефролитиаз на фоне PTH-индуцированной гиперкальциемии), а также избытком пролактина, вырабатываемого опухолью гипофиза. Непосредственной причиной смерти таких пациентов часто является злокачественная опухоль одного или нескольких эндокринных органов.

Множественная эндокринная неоплазия типа 2

MEN-2 включает 3 различных заболевания: MEN-2A, MEN-2B и наследственный медуллярный рак щитовидной железы.

MEN-2A, или *синдром Сиппла*, характеризуется развитием феохромоцитомы, медуллярной карциномы и гиперплазии паращитовидных желез (*см.* табл. 24.11). Медуллярная карцинома наблюдается у ≈ 100% пациентов. Обычно опухоль является мультифокальной и практически всегда сочетается с очагами гиперплазии С-клеток в рядом расположенной щитовидной железе. Клетки медуллярной карциномы могут вырабатывать кальцитонин и другие гормонально-активные продукты, а сама опухоль обычно характеризуется агрессивным поведением. У 40–50% пациентов с MEN-2A наблюдаются феохромоцитомы, которые часто бывают двухсторонними и могут локализоваться за пределами надпочечников. Гиперплазия паращитовидных желез, признаки гиперкальциемии или камни в почках присутствуют у 10–20% пациентов. MEN-2A клинически и генетически отличается от MEN-1 и возникает вследствие зародышевых мутаций протоонкогена *RET*, расположенного на хромосоме 10q11.2 (*см.* главу 7). Как указано ранее, протоонкоген *RET* кодирует рецептор тирозинкиназы, связывающий глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и его лиганды, передающие сигналы роста и дифференцировки. Мутации *RET*, сопровождающиеся утратой его функции, приводят к аганглиозу кишечника и болезни Гиршпрунга (*см.* главу 17). При MEN-2A (как и при MEN-2B), напротив, зародышевые мутации сопровождаются нерегулируемой активацией рецептора *RET*, что приводит к усилению его функции.

Клинические проявления MEN-2B во многом схожи с клиническими проявлениями MEN-2A. У пациентов развиваются медуллярная карцинома щитовидной железы, которая обычно является мультифокальной и более агрессивной, чем при MEN-2A, а также феохромоцитома. Однако в отличие от MEN-2A при MEN-2B отсутствует первичный гиперпаратиреоз. Кроме того, MEN-2B сопровождается развитием *невром*, или *ганглионевром*, в коже, слизистой оболочке полости рта, глазах, дыхательных путях и ЖКТ, а также марфаноподобным внешним видом с удлиненными костями осевого скелета и гипермобильностью суставов (*см.* табл. 24.11). Замена одной аминокислоты в *RET* затрагивает критическую область каталитического домена белка тирозинкиназы и обусловливает развитие практически всех случаев MEN-2B [83]. Происходящие конформационные изменения приводят к аутофосфорилированию и нерегулируемой активации *RET* в отсутствие лиганда. Известно, что ≈ 35% наблюдений спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы несут идентичную соматическую мутацию, а опухоли характеризуются агрессивным поведением и неблагоприятным прогнозом.

Наследственная медуллярная карцинома щитовидной железы является вариантом MEN-2A с сильной предрасположенностью к развитию медуллярной карциномы щитовидной железы, но не к другим клиническим проявлениям MEN-2A или MEN-2B. В большинстве наблюдений медуллярная карцинома щитовидной железы является спорадической, в ≈ 20% случаев может быть наследственной. Наследственная медуллярная карцинома щитовидной железы наблюдается у лиц более старшего возраста, чем при синдроме MEN-2, и характеризуется более медленным течением.

В отличие от MEN-1, при котором польза ранней диагностики с помощью генетического скрининга пока не столь очевидна, генетический скрининг родственников лиц с MEN-2A очень важен, т.к. медуллярная карцинома щитовидной железы является жизнеугрожающим заболеванием, развитие которого можно предотвратить посредством ранней тиреоидэктомии. В настоящее время рутинное генетическое исследование позволяет рано и достоверно определить носителей мутации *RET* среди родственников пациентов с MEN-2. Всех лиц, имеющих зародышевые мутации *RET*, информируют о возможности выполнения тиреоидэктомии с целью профилактики медуллярной карциномы.

ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Малая распространенность клинически значимых поражений шишковидной железы (фактически только опухоли) объясняет краткость обсуждения этой патологии. Этот небольшой орган шишковидной формы (отсюда и его название) массой 100–180 мг расположен между верхними бугорками основания головного мозга. Шишковидная железа состоит из рыхлой нейроглиальной стромы с заключенными в ней гнездами эпителиоподобных *пинеалоцитов* — клеток, обладающих фоточувствительной и нейроэндокринной функциями (поэтому шишковидную железу также называют «третий глаз»). При импрегнации серебром видно, что пинеалоциты имеют длинные тонкие отростки и внешне напоминают примитивные клетки-предшественники нейронов, смешанные с отростками астроцитов. Главный продукт секреции шишковидной железы — мелатонин, который участвует в контроле циркадных ритмов, включая цикл сон–бодрствование.

Препараты мелатонина используют для восстановления биоритмов после авиаперелетов через несколько часовых поясов.

Опухоли шишковидной железы встречаются редко. Большинство этих опухолей (50–70%) развиваются из секвестрированных эмбриональных зародышевых клеток (*см.* главу 28). Чаще всего опухолями шишковидной железы являются так называемые *герминомы*, напоминающие семиному яичек (*см.* главу 21) и дисгерминому яичников (*см.* главу 22).

Другие линии дифференцировки зародышевых клеток приводят к развитию эмбриональной карциномы, хориокарциномы, смешанных опухолей (компоненты герминомы, эмбриональной карциномы и хориокарциномы) и, редко, типичных тератом (обычно доброкачественных). Вопрос о том, считать ли такие герминогенные опухоли *пинеаломами*, остается открытым, однако большинство специалистов, изучающих опухоли шишковидной железы, предпочитают использовать термин «пинеалома» только для обозначения опухолей из пинеалоцитов.

Пинеаломы

Эти опухоли делят на 2 категории — *пинеалобластомы* и *пинеалоцитомы* — в зависимости от степени их дифференцировки, которая, в свою очередь, коррелирует с их агрессивностью. Эти опухоли наблюдаются редко и описаны в специализированных руководствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al.: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 101:613, 2004.
2. Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:97, 2009.
3. Karhu A, Aaltonen LA: Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. Hum Mol Genet 16 (Spec No 1):R73, 2007.
4. Pellegata NS et al.: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103:15558, 2006.
5. Vierimaa O et al.: Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science 312:1228, 2006.
6. Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356:2064, 2007.
7. Devdhar M et al.: Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 36:595, 2007.
8. Kere J: Overview of the SLC26 family and associated diseases. Novartis Found Symp 273:2, 2006.
9. Gull WW: On a cretinoid state supervening in adult life in women. Transactions of the Clinical Society of London 7:180, 1873.
10. Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin 97, 1912.
11. Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T et al.: Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92:3162, 2007.
12. Jacobson EM, Tomer Y: The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. J Autoimmun 28:85, 2007.
13. McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN et al.: The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. Endocrinology 148:5724, 2007.
14. Graves RJ: A newly observed affection of the thyroid gland in females. London Med Surg J 7:516, 1835.
15. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y: The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. J Autoimmun 30:58, 2008.
16. Baloch ZW, LaVolsi VA: Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. J Clin Pathol 60:244, 2007.
17. Kondo T, Ezzat S, Asa SL: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicularcell neoplasia. Nat Rev Cancer 6:292, 2006.
18. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL et al.: Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. J Clin Endocrinol Metab 87:3947, 2002.
19. Xing M: BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. Endocr Rev 28:742, 2007.
20. Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, Myers JN, Sherman SI: Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 93:278, 2008.
21. Williams ED: Chernobyl and thyroid cancer. J Surg Oncol 94:670, 2006.
22. Albores-Saavedra J, Wu J: The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. Endocr Pathol 17:1, 2006.
23. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M et al.: Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol 30:216, 2006.
24. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al.: Mechanism of activation of the RAFERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell 116:855, 2004.
25. Santoro M, Carlomagno F: Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:42, 2006.
26. Roodman GD, Dougall WC: RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. Cancer Treat Rev 34:92, 2008.
27. Brown EM: Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3:122, 2007.
28. Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet 370:1443, 2007.
29. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet 369:1823, 2007.
30. Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J Clin Invest 116:1767, 2006.
31. Youngren JF: Regulation of insulin receptor signaling. Cell Mol Life Sci 64:873, 2007.
32. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 342:301, 2000.
33. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447:661, 2007.
34. Todd JA, Walker NM, Cooper JD et al.: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. Nat Genet 39:857, 2007.
35. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C: MHC class II proteins and disease: a structural perspective. Nat Rev Immunol 6:271, 2006.
36. Park Y: Functional evaluation of the type 1 diabetes (T1D) susceptibility genes. Diabetes Res Clin Pract 77 Suppl 1:S110, 2007.
37. Chistiakov et al.: The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. Immunol Lett 118:1, 2008.
38. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M: Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med 350:1398, 2004.

39. Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986.
40. Knip M, Siljander H: Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. Autoimm Rev 7:550, 2008.
41. Zhang L et al.: Insulin as an autoantigen in NOD/human diabetes. Curr Opin Immunol 20:111, 2008.
42. Taplin CE, Barker JM: Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity 41:11, 2008.
43. Frayling TM: Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet 8:657, 2007.
44. Zeggini E et al.: Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet 2008.
45. Michael MD et al.: Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. Molecular Cell 6:87, 2000.
46. Muoio DM, Newgard CB: Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol 9:193, 2008.
47. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 444:840, 2006.
48. Long YC, Zierath JR: AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. J Clin Invest 116:1776, 2006.
49. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P et al.: Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Invest 117:2155, 2007.
50. Babenko AP et al.: Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 355:456, 2006.
51. Gloyn AL et al.: Activating mutations in the gene encoding the ATPsensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med 350:1838, 2004.
52. Murphy R et al.: Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. Diabet Med 2008.
53. Stoy J et al.: Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. Proc Nat Acad Sci USA 104:15040, 2007.
54. Agostini M et al.: Non-DNA binding, dominant-negative, human PPARgamma mutations cause lipodystrophic insulin resistance. Cell Metab 4:303, 2006.
55. Harja E et al.: Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE-/- mice. J Clin Invest 118:183, 2008.
56. Yamamoto Y et al.: Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. J Clin Invest 108:261, 2001.
57. Clarke M, Dodson PM: PKC inhibition and diabetic microvascular complications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21:573, 2007.
58. Tomlinson DR, Gardiner NJ: Glucose neurotoxicity. Nat Rev Neurosci 9:36, 2008.
59. Daneman D: Type 1 diabetes. Lancet 367:847, 2006.
60. Stumvoll M et al.: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365:1333, 2005.
61. Boyle PJ: Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. Am J Med 120:S12, 2007.
62. Zimmet P et al.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782, 2001.
63. Despres JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 444:881, 2006.
64. Pi-Sunyer X et al.: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care 30:1374, 2007.
65. Delonlay P et al.: Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. Hum Pathol 38:387, 2007.
66. Newell-Price J et al.: Cushing's syndrome. Lancet 367:1605, 2006.
67. Cushing HW: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 50:137, 1932.
68. Mazzuco TL et al.: Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger adrenocortical tumorigenesis. Mol Cell Endocrinol 265–266:23, 2007.
69. Horvath A et al.: A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. Nat Genet 38:794, 2006.
70. Conn JW, Louis LH: Primary aldosteronism: a new clinical entity. Trans Assoc Am Physicians 68:215, 1955.
71. Leopold JA et al.: Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. Nature Medicine 13:189, 2007.
72. Goncalves J et al.: Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. Expert Rev Mol Med 9:1, 2007.
73. Merke DP et al.: Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 343:1362, 2000.
74. Waterhouse R: A case of suprarenal apoplexy. Lancet 1:577, 1911.
75. Friderichsen C: Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. Jahrbuch für Kinderhilkunde 87:109, 1918.
76. Addison T: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley; 1855.
77. Mathis D, Benoist C: A decade of AIRE. Nat Rev Immunol 7:645, 2007.
78. Young WF, Jr: Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 356:601, 2007.
79. Elder EE et al.: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 89:193, 2005.
80. Kaelin WG: Von hippel-lindau disease. Annu Rev Pathol 2:145, 2007.
81. Scacheri PC et al.: Genome-wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis. PLoS Genet 2:e51, 2006.
82. Agarwal SK et al.: Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. Proc Nat Acad Sci USA 100:10770, 2003.
83. Gujral TS et al.: Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2B. Cancer Res 66:10741, 2006.

25

Кожа

Строение и функции кожи 1316
Нарушения обмена меланина и патология меланоцитов 1318
Веснушки 1319
Лентиго 1319
Меланоцитарный невус 1319
Диспластический невус 1320
Меланома 1323
Доброкачественные эпителиальные опухоли 1326
Себорейный кератоз 1326
Черный акантоз 1326
Фиброэпителиальный полип 1327
Эпителиальная киста 1327
Опухоль придатков кожи 1327
Предраковые поражения и злокачественные эпидермальные опухоли 1329
Актинический кератоз 1329
Плоскоклеточная карцинома 1330
Базально-клеточная карцинома 1331
Опухоли дермы 1334
Фиброзная гистиоцитома 1334
Выбухающая дерматофибросаркома 1335
Неоплазии из опухолевых клеток, мигрировавших в кожу 1336
Т-клеточная лимфома кожи 1336
Мастоцитоз 1337
Нарушения созревания клеток эпидермиса 1338
Острые воспалительные дерматозы 1339
Крапивница 1339
Экзематозный дерматит 1340
Мультиформная эритема 1341
Хронические воспалительные дерматозы 1342
Псориаз 1342
Себорейный дерматит 1343
Плоский лишай 1344
Буллезные дерматозы 1345
Воспалительные буллезные дерматозы 1345
Невоспалительные буллезные дерматозы 1349
Заболевания придатков кожи 1351
Угревая сыпь 1351
Розацеа 1352
Панникулит 1352
Инфекции 1353
Бородавки 1353
Контагиозный моллюск 1354
Импетиго 1355
Поверхностные грибковые инфекции 1355

Строение и функции кожи

Немногим больше века назад известный патолог Рудольф Вирхов назвал кожу защитным покровом для более уязвимых и функционально более совершенных внутренних органов [1]. В то время и на протяжении всего прошлого века кожу считали в первую очередь пассивным защитным барьером от потери жидкости и механических повреждений. Однако за последние несколько десятилетий исследования показали, что кожа представляет собой самый большой в организме человека и сложно устроенный орган, в котором точно отлаженные клеточные и молекулярные механизмы призваны реагировать на воздействия окружающей среды.

Как и другие сложные органы, кожа состоит из различных типов клеток и структур, функционально взаимодействующих между собой (рис. 25.1):

- *клеток плоского эпителия* (*кератиноцитов*). Помимо образования защитного белка кератина, эти клетки играют важную роль в биосинтезе растворимых молекул (цитокинов), которые участвуют в регуляции как соседних эпидермальных клеток, так и клеток дермы;
- *меланоцитов*. Это клетки, отвечающие за образование меланина — коричневого пигмента, который защищает от повреждающего действия ультрафиолетовых (УФ) лучей;
- *дендритных клеток*. Кожа постоянно находится под воздействием микробных и немикробных антигенов, на которые реагируют внутриэпидермальные *дендритные клетки Лангерганса*, взаимодействуя с иммунной системой и перемещаясь в регионарные лимфатические узлы. *Специализированные дендроциты дермы* выполняют схожие функции;
- *лимфоцитов*. И врожденная, и приобретенная иммунная система принимает непосредственное участие в сигнальных путях (рис. 25.2), включающих популяции лимфоцитов, запрограммированных на возвращение в кожу посредством экспрессии кожного лимфоцит-ассоциированного антигена (CLA). Т-клетки кожи, как и Т-клетки других органов, подразделяются на *хелперные* (CD4+) и *цитотоксические* (CD8+) *лимфоциты* (*см.* главу 6). Реакция окружающих тканей на действие цитокинов, продуцируемых Т-клетками, приводит к микроскопическим изменениям и клиническим проявлениям кожных

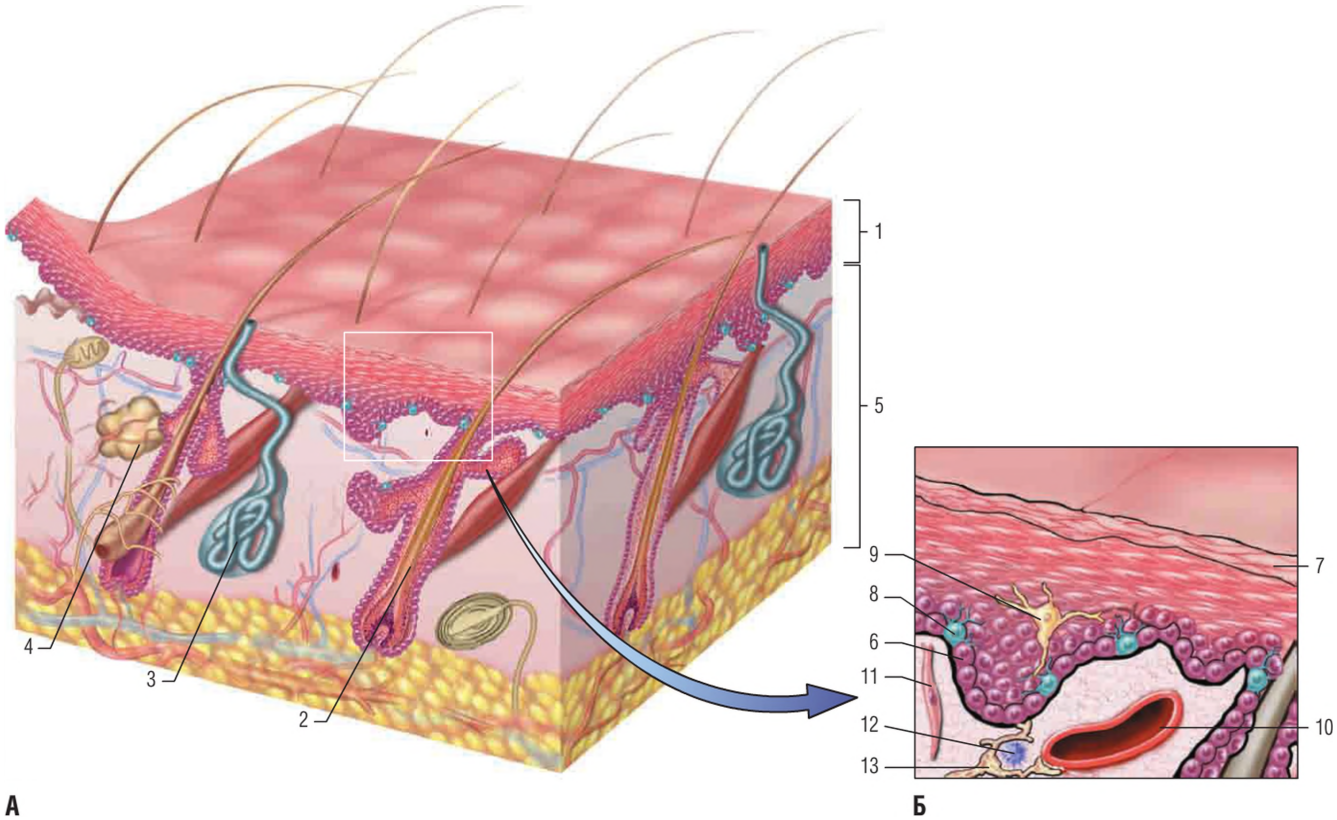


РИС. 25.1 **(А)** Кожа состоит из эпидермиса (1), из которого образуются придатки кожи — волосяные фолликулы (2), потовые железы (3) и сальные железы (4), — продолжающиеся в подлежащую дерму (5). **(Б)** Строение эпидермиса и подлежащего поверхностного слоя дермы. Показано преобразование клеток базального слоя (6) в клетки плоского эпителия рогового слоя (7). Также присутствуют меланоциты (8), единичные клетки Меркеля, содержащие нейросекреторные гранулы, и дендритные клетки Лангерганса (9). В подлежащей дерме располагаются мелкие сосуды (10), фибробласты (11), периваскулярные тучные клетки (12) и дендроциты (13), играющие важную роль в местном иммунитете и регенерации.

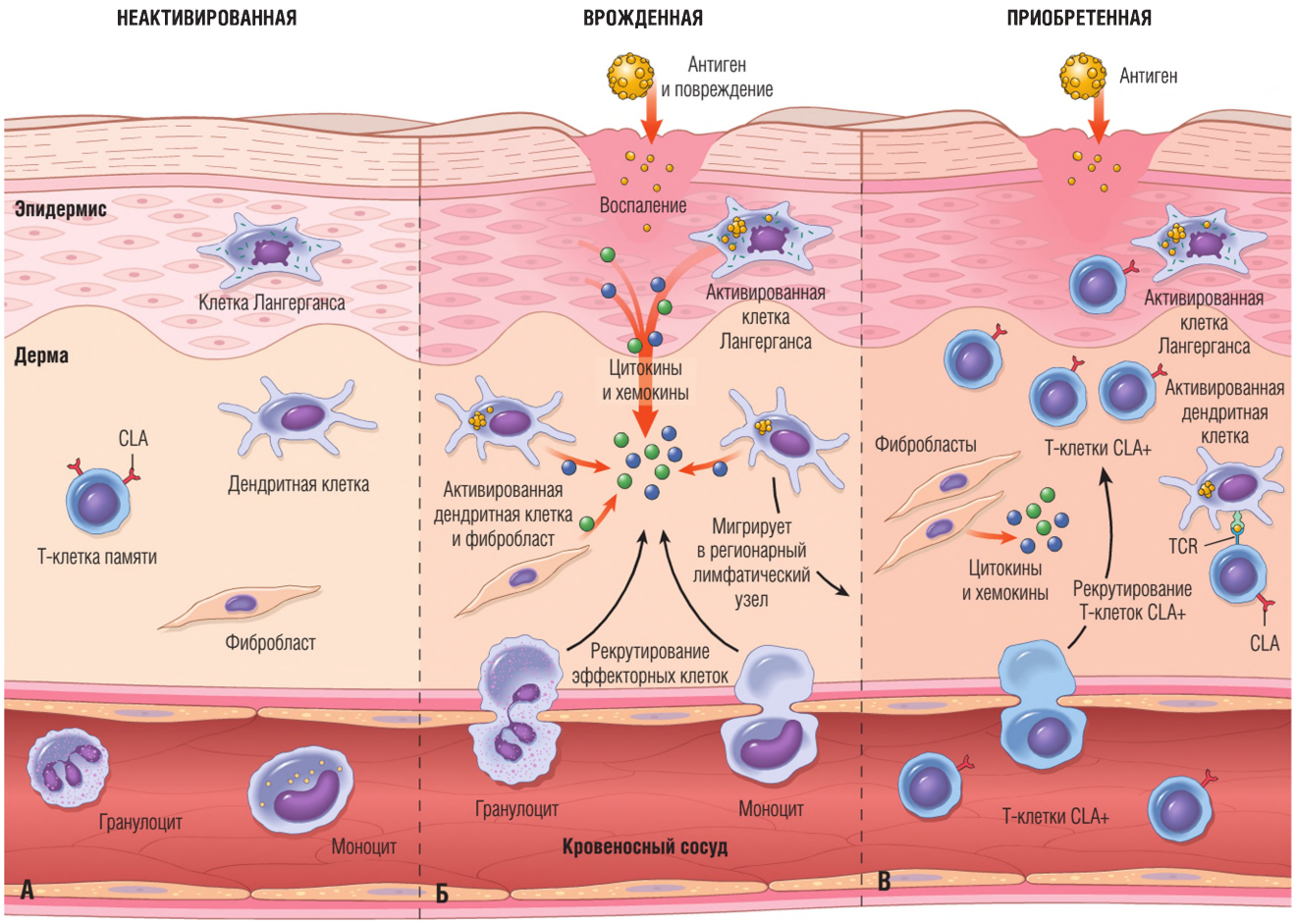


РИС. 25.2 Иммунная система кожи. **(А)** При отсутствии воспаления в коже находятся иммунные клетки (одни постоянно, другие транзиторно), которые осуществляют иммунный надзор и участвуют в иммунном ответе. **(Б)** Ответ врожденной иммунной системы на повреждение эпителия или презентация антигена активирует местные иммунные клетки, которые затем привлекают неспецифические эффекторные клетки, такие как нейтрофилы и эозинофилы. **(В)** Ответ приобретенной иммунной системы происходит после презентации антигена MHC и распознавания антигена Т-клетками, в результате в коже появляются антиген-специфические Т-клетки CLA+. CLA — лимфоцит-ассоциированный антиген; TCR — Т-клеточный рецептор.

воспалительных и инфекционных заболеваний [2];

- *нервных окончаний и аксонов*. Они реагируют на потенциально опасные физические факторы окружающей среды и участвуют в регуляции иммунокомпетентных клеток [3]. В нейронной сети выделяют также нейроэндокринные *клетки Меркеля*, которые располагаются среди клеток базального слоя. Клетки Меркеля могут выполнять роль механорецепторов или, возможно, обеспечивать нейроэндокринную функцию кожи [4];
- *придатков кожи. Потовые железы* защищают организм от опасных колебаний температуры, а *волосяные фолликулы*, помимо образования стержней волос, представляют собой защитные ниши для эпителиальных стволовых клеток, необходимых для регенерации эпителиальных структур кожи, поврежденных в результате воздействия различных внешних и внутренних факторов (*см.* главу 3) [5].

Строение кожи человека может показаться менее сложным по сравнению с кожным и волосяным покровом отдельных представителей животного мира. На самом деле кожа человека устроена удивительным образом, учитывая все разнообразие и сложность выполняемых ею защитных функций.

Дисбаланс гомеостаза клеток кожи может привести к таким изменениям, как потеря волос, появление морщин, пузырей и сыпи, развитию опасных для жизни опухолей и нарушениям иммунной регуляции.

Например, постоянное воздействие солнечных лучей вызывает преждевременное старение кожи, снижение иммунного ответа на действие внешних антигенов и развитие предраковых поражений и злокачественных опухолей. Принимаемые внутрь вещества, в т.ч. лекарственные препараты, могут вызвать сыпь или экзантему.

Системные заболевания, например СД, амилоидоз и системная красная волчанка, также могут стать причиной серьезных поражений кожи.

Заболевания кожи встречаются весьма часто, поражая ≈ 35% населения США каждый год. Уникальность кожи как органа заключается в ее доступности для визуального осмотра, что помогает опытному специалисту определить функциональный статус организма. Изучения внешнего вида кожи часто бывает достаточно для постановки диагноза и понимания патогенеза.

Известны тысячи специфических заболеваний кожи. Здесь будут рассмотрены только наиболее распространенные, а также те, которые являются примером важных патологических механизмов. Сначала следует изучить клинические и гистологические термины, которые используют при описании заболеваний кожи (табл. 25.1, 25.2).

ТАБЛИЦА 25.1 Термины, используемые при описании макроскопических изменений кожи

Экскориация	Травматическое поражение, характеризующееся нарушением целостности эпидермиса и имеющее линейную форму (*глубокая царапина*); часто вследствие самоповреждения
Лихенизация	Хорошо заметные участки утолщенной и грубой кожи (как лишайник на стволе дерева); обычно спровоцированы натиранием
Пятнышко	Пигментированное плоское образование размером менее 5 мм в диаметре с четкой границей
Пятно	Пигментированное плоское образование размером 5 мм и более с четкой границей
Онихолизис	Отделение ногтевой пластинки от ногтевого ложа
Папула	Приподнятое над поверхностью куполообразное образование размером менее 5 мм в диаметре
Узел	Приподнятое над поверхностью куполообразное образование размером 5 мм и более в диаметре
Бляшка	Приподнятый над поверхностью и уплощенный сверху участок кожи, обычно более 5 мм в диаметре. Может образовываться путем слияния папул
Пустула	Приподнятое над поверхностью образование с гнойным содержимым
Рубец	Сухое ороговевшее плоское образование в результате заживления кожной раны
Везикула*	Наполненное жидкостью приподнятое над поверхностью образование менее 5 мм в диаметре
Булла*	Наполненное жидкостью приподнятое над поверхностью образование более 5 мм в диаметре
Волдырь (wheal)	Возникшее в результате отека дермы зудящее, транзиторное, приподнятое над поверхностью образование бледного цвета, окруженное эритемой

* Общее название для образований любого размера — пузырь (blister).

ТАБЛИЦА 25.2 Термины, используемые при описании микроскопических изменений кожи

Акантолиз	Нарушение межклеточных контактов между кератиноцитами
Акантоз	Диффузная эпидермальная гиперплазия
Дискератоз	Нарушение процесса ороговения клеток ниже зернистого слоя
Эрозия	Повреждение кожи, характеризующееся неполным нарушением целостности эпидермиса
Экзоцитоз	Инфильтрация эпидермиса клетками воспаления
Гидропическая дистрофия	Внутриклеточный отек кератиноцитов, часто встречающийся при вирусных инфекциях
Гипергранулез	Гиперплазия зернистого слоя, часто вследствие интенсивного натирания
Гиперкератоз	Утолщение рогового слоя, часто обусловленное качественным изменением кератина
Лентиго	Линейная форма пролиферации меланоцитов в составе базального слоя эпидермиса
Папилломатоз	Приподнятые над поверхностью гиперплазированные и увеличенные сосочки дермы
Паракератоз	Нарушение процесса ороговения, характеризующееся наличием в роговом слое клеток, сохранивших ядра; для некоторых слизистых оболочек паракератоз считается нормой
Спонгиоз	Внутриклеточный отек эпидермиса
Изъязвление	Нарушение целостности кожи с полным повреждением эпидермиса, обнажающим дерму и подкожную клетчатку
Вакуолизация	Образование вакуолей внутри или рядом с клетками; часто наблюдается в области базальной мембраны

Нарушения обмена меланина и патология меланоцитов

Исторически пигментация кожи имела определенное социальное значение. В настоящее время эстетическое желание лиц с белым цветом кожи быть загорелыми (повышенная пигментация) и, наоборот, осветлить ее у лиц с темным цветом кожи не всегда безобидно. Лица с частичным или полным отсутствием нормального количества пигмента (например, при альбинизме) становятся мишенями вредного воздействия солнечных лучей. Изменение природной пигментации кожи может спровоцировать серьезные заболевания (например, злокачественную трансформацию родинки) или заболевания внутренних органов (например, болезнь Аддисона; *см.* главу 24).

ВЕСНУШКИ

Веснушки — наиболее распространенные пигментные образования у детей со светлой кожей. Обычно веснушки представляют собой маленькие по размеру (от 1 до нескольких миллиметров в диаметре) коричнево-красные или светло-коричневые пятнышки, появляющиеся после пребывания на солнце. Веснушки исчезают зимой и вновь появляются летом. Здесь дело не в количестве меланоцитов, а в степени пигментации.

Морфология. Гиперпигментация при веснушках обусловлена повышенным содержанием меланина в кератиноцитах базального слоя. Меланоциты могут быть немного увеличены в размере, но их количество не меняется. Пока неясно, являются ли веснушки следствием частичного нарушения образования пигмента в отдельной группе меланоцитов, увеличения снабжения пигментом соседних кератиноцитов базального слоя или сочетанием этих процессов. Пигментные пятна цвета кофе с молоком при нейрофиброматозе (*см.* главы 5, 7) гистологически неотличимы от веснушек, но первые возникают независимо от воздействия солнца и могут содержать скопления меланосом (макромеланосомы) в цитоплазме меланоцитов.

ЛЕНТИГО

Термином «лентиго» обозначают локализованную доброкачественную гиперплазию меланоцитов. Лентиго наблюдается в любом возрасте, но часто манифестирует у детей младшего школьного возраста. Не выявлено ни половой, ни расовой предрасположенности, этиология и патогенез неизвестны. Эти образования могут локализоваться как на слизистых оболочках, так и на коже и представляют собой маленькие (5–10 мм в диаметре), овальные, рыжевато-коричневые пятна. В отличие от веснушек на лентиго не влияет воздействие солнечных лучей.

Морфология. Основным гистологическим признаком лентиго является линейная гиперплазия меланоцитов, располагающихся среди клеток базального слоя, который становится гиперпигментированным. Интересно, что слово «лентигинозный» используют при описании похожей пролиферации клеток базального слоя при меланоцитарных опухолях, например «лентигинозные невусы» и «акральная лентигинозная меланома». При лентиго также часто наблюдается удлинение и истончение эпидермальных гребней.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Каждый из нас имеет хотя бы несколько родинок (*родимых пятен*) и, возможно, расценивает их как нечто обычное. На самом деле родинки различаются между собой, подвержены изменениям и важны с биологической точки зрения.

Термин «невус» используют в отношении любого врожденного образования на коже. Термином «меланоцитарный невус» обозначают любое новообразование из меланоцитов, что не совсем правильно, поскольку большинство *меланоцитарных невусов* (*пигментных невусов*) являются приобретенными.

Как правило, приобретенные меланоцитарные невусы представляют собой рыжевато-коричневые, однородно пигментированные, маленькие (обычно менее 6 мм в диаметре) солидные участки кожи с относительно плоской (макулы) или приподнятой (папулы) поверхностью и четкими округлыми контурами (рис. 25.3А, 25.4А). Известно множество клинических и гистологических типов меланоцитарного невуса с различными клиническими проявлениями. В табл. 25.3 представлена сравнительная характеристика наиболее распространенных видов меланоцитарного невуса.

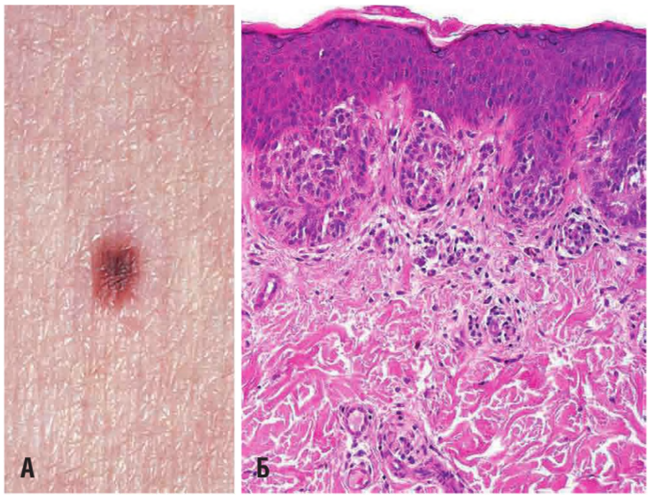


РИС. 25.3 Пограничный невус. **(А)** Округлое образование маленького размера, относительно плоское. **(Б)** При гистологическом исследовании пограничный невус характеризуется гнездным скоплением невусных клеток на эпидермальных гребнях вдоль дермоэпидермального соединения.

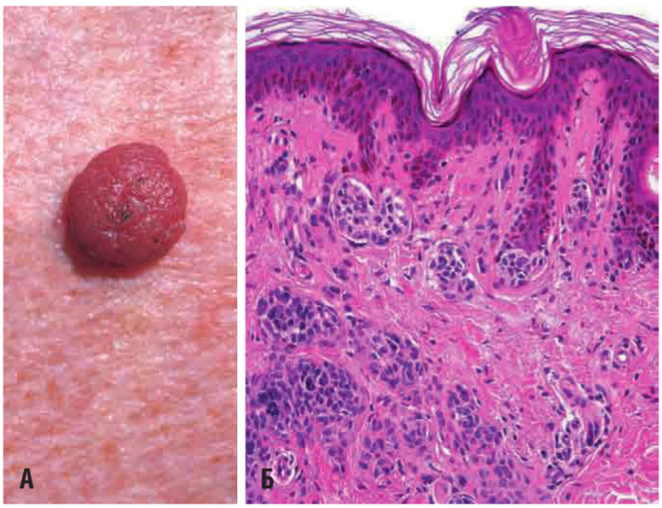


РИС. 25.4 Сложный невус. **(А)** В отличие от пограничного невуса сложный невус больше приподнят над поверхностью кожи и имеет форму купола. Симметричное и равномерное распределение пигмента свидетельствует в пользу доброкачественного процесса. **(Б)** Гистологически сложный невус сочетает в себе черты пограничного невуса (внутриэпидермальные гнездные скопления невусных клеток) с гнездными скоплениями и тяжами невусных клеток в подлежащей дерме.

ТАБЛИЦА 25.3 Виды меланоцитарных невусов

Вид	Диагностические структурные признаки	Цитологические признаки	Клиническая значимость
Врожденный невус	Рост в глубоких слоях дермы, иногда подкожно вокруг придатков кожи, нейроваскулярных пучков и стенок кровеносных сосудов	Идентичны таковым обычного приобретенного невуса	Присутствует с рождения, крупные невусы ассоциируются с повышенным риском развития меланомы
Голубой невус	Негнездовая инфильтрация дермы, часто с сопутствующим фиброзом	Клетки с большим количеством отростков и повышенным содержанием пигмента	Синевато-черные узелки, при внешнем осмотре их часто принимают за меланому
Веретеноклеточный и эпителиоидный невус (невус Шпица)	Фасцикулярный рост	Крупные округлые клетки с розовато-голубой цитоплазмой; веретенообразные клетки	Красновато-розовые узелки, часто наблюдаются у детей, при внешнем осмотре их нередко принимают за гемангиому
Галоневус	Невусные клетки, окруженные лимфоцитарной инфильтрацией	Идентичны таковым обычного приобретенного невуса	Иммунный ответ на невусные клетки и окружающие неизмененные меланоциты
Диспластический невус	Сливные внутриэпидермальные гнездные скопления невусных клеток	Клеточная атипия	Потенциальный предшественник меланомы

Приобретенные меланоцитарные невусы могут стать более заметными во время беременности, что свидетельствует об их гормональной чувствительности.

Морфология. Считается, что меланоцитарные невусы со временем претерпевают ряд морфологических изменений. Сначала обычно появляются *пограничные невусы*, которые состоят из гнездных скоплений невусных клеток, располагающихся вдоль дермоэпидермального соединения (*см.* рис. 25.3Б). Одинаковые ядра невусных клеток имеют округлые контуры, содержат малозаметные ядрышки и характеризуются низкой митотической активностью или ее полным отсутствием. В конечном счете большинство пограничных невусов прорастают подлежащую дерму в виде гнездных скоплений или тяжей, образуя *сложные невусы* (*см.* рис. 25.4Б). В дальнейшем эпидермальные гнездные скопления могут быть полностью утрачены с перерождением сложного невуса в *истинный дермальный невус*. Сложные и дермальные невусы часто больше приподняты над поверхностью кожи, чем пограничные невусы.

Прогрессирующий рост невусных клеток из дермоэпидермального соединения в подлежащую дерму сопутствует процессу *созревания невусных клеток* (рис. 25.5). Поверхностные невусные клетки более крупные, образуют меланин и растут гнездами, а глубже лежащие невусные клетки, напротив, меньше по размеру, практически не продуцируют пигмент, располагаются в виде тяжей и по отдельности. Наиболее зрелые невусные клетки могут находиться в самых глубоких слоях, где часто приобретают веретенообразную форму и растут в виде пучков, похожих на нервную ткань (*см.* рис. 25.5Д). Эти превращения коррелируют с изменениями ферментов: снижением активности тирозиназы и нарастанием активности холинэстеразы в более глубоких, беспигментных невусных клетках, похожих на нервные. Последовательность созревания невусных клеток диагностически важна, т.к. позволяет отличить доброкачественные меланоцитарные невусы от меланомы, которая, как правило, является низкодифференцированной или недифференцированной.

Клиническое и гистологическое разнообразие меланоцитарных невусов предполагает высокий уровень компетентности специалиста при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями кожи, особенно с меланомой. Биологическая значимость некоторых невусов заключается в возможности их перерождения в меланому (*см.* далее).

Патогенез. Представление о невусах как опухолях подтверждено рядом исследований. Установлено, что большинство невусов характеризуются наличием приобретенных мутаций гена *BRAF* или *NRAS*. *BRAF* кодирует серин/треонинкиназу, которая является активирующим медиатором для сигналов RAS. Мутации *BRAF* и *NRAS* способствуют активации сигнального пути RAS/BRAF (*см.* далее) [6]. Однако невусы редко перерождаются в меланомы, несмотря на то что RAS является звеном сигнального пути. Объяснить это можно феноменом биологического старения, индуцированного онкогенами. Экспрессия активированных RAS или BRAF в неизмененных меланоцитах человека приводит лишь к короткому периоду пролиферации, который потом сменяется периодом стойкого торможения роста посредством накопления p16/INK4a [7], ингибитора нескольких CDK, включая CDK4 и CDK6 (*см.* главу 7). Этот защитный механизм нарушается при развитии меланомы и некоторых ее предшественников.

ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВУС

Связь меланоцитарных невусов с меланомой была установлена в 1820 г. [8], однако предшественник меланомы не был точно известен до 1978 г., когда Кларк

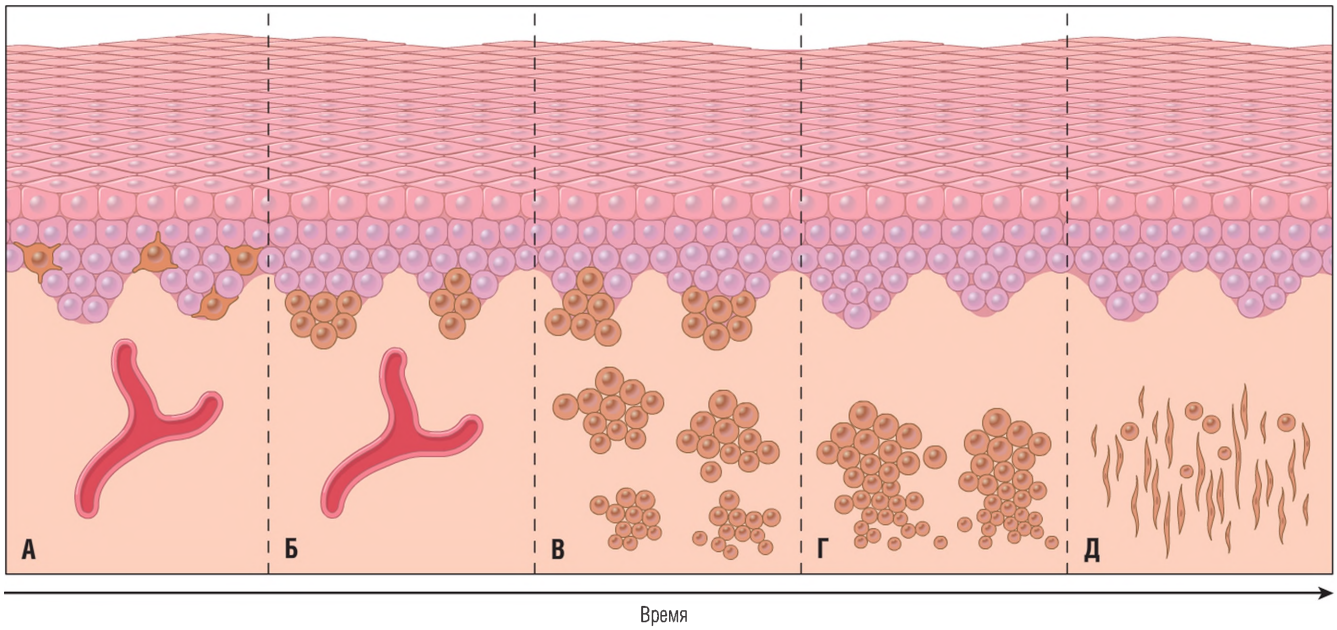


РИС. 25.5 Последовательность созревания клеток меланоцитарного невуса. **(А)** Неизмененная кожа содержит только отдельные дендритные меланоциты в толще базального слоя клеток эпидермиса. **(Б)** Пограничный невус. **(В)** Сложный невус. **(Г)** Дермальный невус. **(Д)** Дермальный невус с похожими на нервную ткань пучками невусных клеток (последняя степень созревания). Невусы могут иметь любую степень созревания в различные периоды своего существования, однако считается, что у многих невусов степень созревания со временем переходит в следующую.

и соавт. описали образования, которые сейчас называют *диспластическими невусами* [9]. Есть доказательства того, что диспластические невусы являются предшественниками меланомы. Одно из самых убедительных доказательств было получено после исследования семей, страдающих *синдромом диспластического невуса* [10], при котором предрасположенность к развитию множественных диспластических невусов и меланомы передается по наследству. Вероятность развития меланомы к 60 годам у лица с синдромом диспластического невуса составляет более 50% [11], а у лица, имеющего факторы риска, иногда развивается первичная множественная меланома. Трансформация диспластического невуса в меланому лучше видна при гистологическом исследовании.

Несмотря на потенциальный риск трансформации диспластического невуса в меланому, большинство диспластических невусов клинически стабильны и никогда не прогрессируют. Однако у лиц с синдромом диспластического невуса он является маркером повышенного риска развития меланомы, хотя не все меланомы возникают из диспластических невусов.

Диспластические невусы могут встречаться у здоровых людей в виде одиночных образований, в этом случае риск злокачественной трансформации очень низок.

Диспластические невусы имеют больший размер, чем другие приобретенные невусы (часто более 5 мм), и у лиц с синдромом диспластического невуса могут быть множественными (несколько сотен) (рис. 25.6А). Диспластические невусы представляют собой плоские пятна или слегка приподнятые бляшки с шероховатой поверхностью либо мишеневидные образования неправильной формы с более темным слегка приподнятым центром и плоской периферией. Диспластические невусы можно отличить по размеру, мозаичности пигментации и неровным контурам. В большинстве случаев эти образования являются приобретенными, а не врожденными. В отличие от обычных родинок, диспластические невусы встречаются как на открытых участках тела, так и на защищенных от солнца поверхностях.

Морфология. Микроскопически диспластические невусы обычно являются сложными и имеют признаки тканевой и клеточной атипии (*см.* рис. 25.6А, Б). Скопления невусных клеток в эпидермисе могут увеличиваться и часто сливаются с соседними скоплениями. Частью этого процесса является замещение отдельными невусными клетками клеток базального слоя на границе дермоэпидермального соединения, что приводит к лентигинозной гиперплазии. Клеточная атипия характеризуется наличием крупных гиперхромных ядер с неровными, часто заостренными контурами (*см.* рис. 25.6В). Сопутствующими изменениями в поверхностном слое дермы могут быть: (1) лимфоцитарные инфильтраты (обычно редкие); (2) выход меланина из распадающихся невусных клеток в дерму, где он подвергается фагоцитозу макрофагами дермы; (3) линейный фиброз окружающих эпидермальных гребней, вовлеченных в невус. Совокупность этих признаков помогает поставить гистологический диагноз.

Патогенез. Кларк и соавт. [12] предложили выделять стадии развития диспластического невуса и его прогрессирования в меланому через постепенное накопление мутаций и эпигенетических изменений (рис. 25.7). Синдром диспластического невуса наследуется

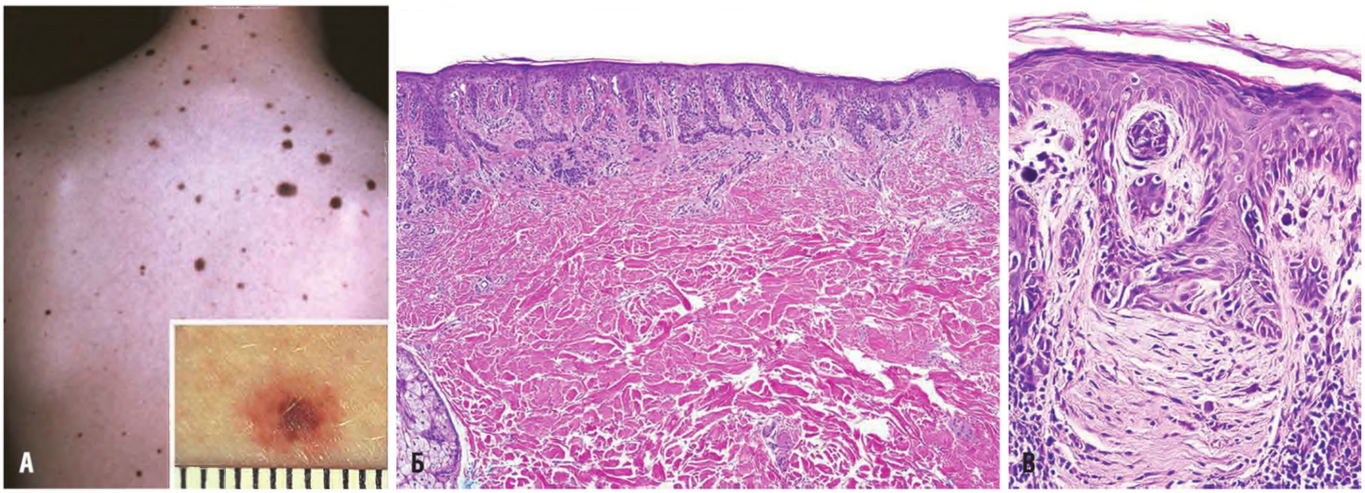


РИС. 25.6 Диспластический невус. **(А)** Множественные атипические невусы на спине. **(Б)** Гистологический срез одного из невусов (*врезка* на А) слева имеет признаки сложного невуса (более пигментированная и выпуклая центральная область), а справа — признаки пограничного невуса (менее пигментированный плоский ободок по периферии). **(В)** Важным признаком является наличие клеточной атипии (гиперхромные ядра с неровными контурами). В дерме под невусными клетками обычно отмечается линейный, или ламиллярный, фиброз.

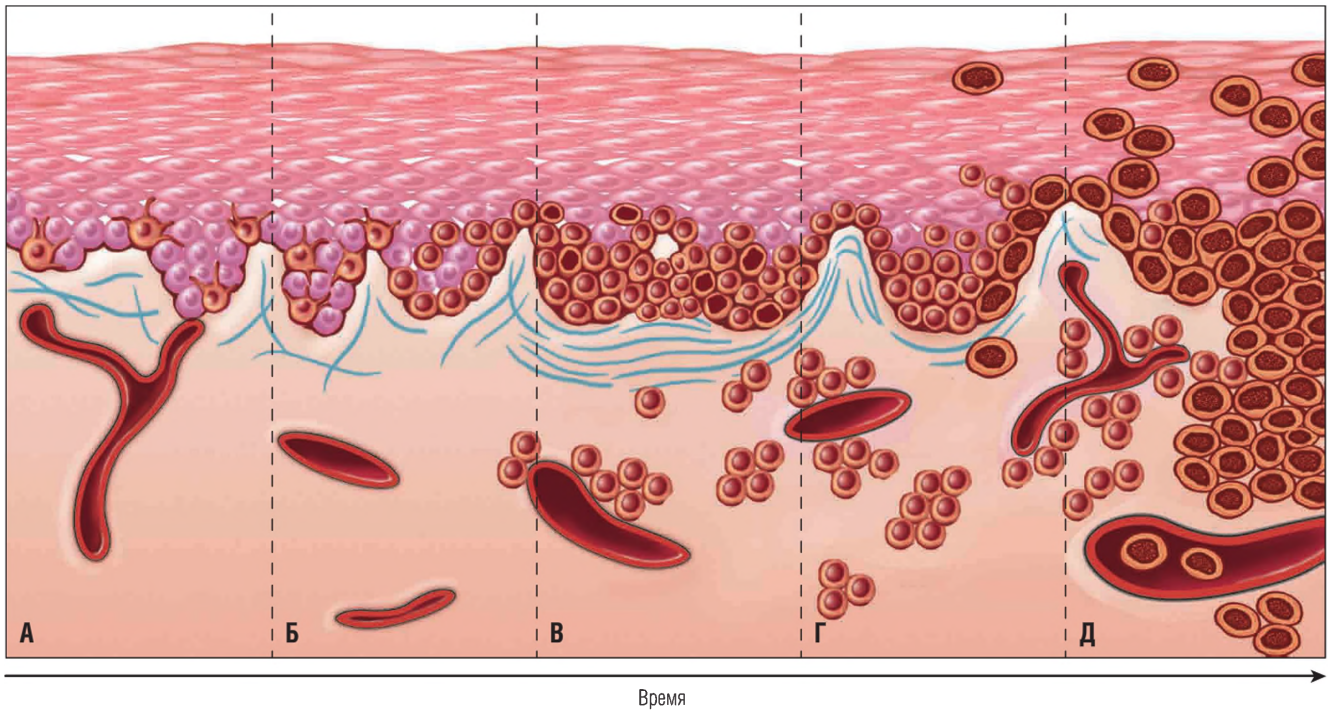


РИС. 25.7 Стадии развития диспластического невуса. **(А)** Лентигинозная гиперплазия меланоцитов. **(Б)** Лентигинозный пограничный невус. **(В)** Лентигинозный сложный невус с признаками клеточной и тканевой атипии (диспластический невус). **(Г)** Ранняя стадия меланомы, или меланома в фазе радиального роста (крупные темные клетки в эпидермисе). **(Д)** Распространенная меланома, или меланома в фазе вертикального роста, со злокачественной инвазией дермы и сосудов. Риск злокачественной трансформации любого диспластического невуса крайне мал, но иногда подобное перерождение происходит.

по аутосомно-доминантному типу. В таких семьях было выявлено несколько мутантных генов, включая *CDKN2A* на хромосоме 9p21 и *CDK4* на хромосоме 12q14. Каждый из этих генов также ассоциируется с семейными формами меланомы (*см.* далее). Однако нет прямой зависимости между этими мутациями и развитием диспластических невусов, т.к. не у всех пациентов с мутациями *CDKN2A* и *CDK4* есть диспластические невусы и не все случаи семейного синдрома диспластического невуса связаны с мутациями этих генов. Скорее всего, будут ли мутации генов *CDKN2A* и *CDK4* причиной появления диспластических невусов у каждого конкретного человека, определяют другие генетические изменения. Идет поиск этих генети-

ческих факторов, а также других генов, отвечающих за развитие синдрома диспластического невуса. Как и обычные родинки, диспластические невусы часто характеризуются наличием приобретенных активирующих мутаций генов *NRAS* и *BRAF*.

МЕЛАНОМА

Меланома встречается достаточно часто и, если ее не обнаруживают на ранних стадиях, становится фатальной опухолью. Большинство меланом локализуются на коже. Также меланомы могут поражать слизистые оболочки полости рта, пищевода и аногенитальной области, мозговые оболочки и глаза (*см.* главу 29). Далее рассмотрим меланомы кожи.

Всеобщая настороженность в последние годы в отношении кожных признаков меланомы позволила распознавать большинство этих опухолей на ранней стадии и удалять хирургически [13]. Тем не менее заболеваемость меланомой продолжает увеличиваться: на 2008 г. в США прогнозировали более 60 тыс. случаев заболеваний меланомой и более 8 тыс. смертей, связанных с этой опухолью [14].

Клинические признаки. В связи с тем что локализованные формы меланомы с течением времени трансформируются в агрессивные опухоли, которые метастазируют и не поддаются лечению, крайне важны их раннее выявление и радикальное удаление. Меланома кожи сначала обычно бессимптомна. Первыми проявлениями опухоли могут быть боль и зуд. Большинство меланом на момент постановки диагноза превышают 10 мм в диаметре. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются изменение цвета, размера и формы пигментированного образования. Меланомы могут иметь черный, коричневый, красный, темно-голубой или серый цвет (рис. 25.8А). Иногда вследствие фокальной регрессии опухоли появляются белые или блестящие гипопигментированные участки. Если меланоцитарные невусы гладкие, округлые и ровные, то меланома обычно имеет неровные, часто зазубренные границы. Таким образом, наиболее важными симптомами меланомы являются: (1) *асимметричность*; (2) *неровные контуры*; (3) *неоднородный цвет* (правило ABC: **A**symmetry, irregular **B**orders, variegated **C**olor). Кроме этого, должны насторожить врача размер образования более 6 мм в диаметре, любое изменение его внешнего вида и появление зуда или боли.

Морфология. Ключевым аспектом в понимании прогрессирования меланомы является концепция фазы радиального роста и фазы вертикального роста [15]. *Фаза радиального роста* характеризуется горизонтальным распространением опухолевых клеток в толще эпидермиса и верхних слоев дермы (*см.* рис. 25.8Б). Во время этой начальной фазы опухолевые клетки, вероятно, не способны к метастазированию. Меланомы в фазу радиального роста подразделяют на несколько клинико-патологических видов: *злокачественное лентиго* (обычно локализуется на лице у пожилых людей и является вялотекущим образованием, которое может находиться в фазе радиального роста несколько десятилетий); *поверхностно распространяющаяся меланома* (наиболее частый вид меланомы, особенно на открытых участках кожи); *акральная лентигинозная меланома и меланома слизистых оболочек* (не зависят от воздействия солнечных лучей).

Через неопределенный период времени меланома переходит из фазы радиального роста в *фазу вертикального роста*, в течение которой происходит инвазия опухолевых клеток в глубже лежащие слои дермы (*см.* рис. 25.8В). Фаза вертикального роста часто сопровождается появлением узлового образования и склонности опухоли к метастазированию. В отличие от меланоцитарного невуса клеточная дифференцировка в глубоких слоях меланомы отсутствует. Вероятность метастазирования таких новообразований коррелирует с глубиной инвазии, а именно расстоянием от зернистого слоя эпидермиса до внутридермальных опухолевых клеток. Это расстояние называют *толщиной Бреслоу* [16]. Еще два гистологических признака, от которых зависит прогноз, — количество митозов и наличие изъязвления (*см.* далее) [17, 18].

Клетки меланомы обычно значительно крупнее неизмененных меланоцитов или клеток меланоцитарного невуса. Клетки меланомы содержат большое ядро с неправильными контурами, глыбки хроматина на периферии ядерной мембраны и выраженные красные (эозинофильные) ядрышки (*см.* рис. 25.8Г). Опухолевые клетки имеют одинаковый внешней вид в обе фазы роста. Большинство невусов и меланом легко различить по внешним признакам, но есть несколько атипических образований, которые гистологически находятся между невусами и меланомами и носят название *меланоцитарных опухолей с неопределенным потенциалом озлокачествления* [13, 19]. Необходимы полное хирургическое удаление таких образований и клиническое наблюдение пациентов после вмешательства.

Прогностические факторы. Определить вероятность метастазирования меланомы после ее удаления и сделать прогноз возможно по следующим признакам [20]: (1) глубине инвазии опухоли (толщине Бреслоу); (2) количеству митозов; (3) наличию или отсутствию рецидива опухоли (оценивают во взаимосвязи с иммунным статусом); (4) наличию и количеству инфильтрирующих опухоль лимфоцитов; (5) полу; (6) локализации (туловище или конечности). Признаками более благоприятного прогноза являются глубина инвазии менее 1,7 мм, отсутствие или небольшое количество митозов, отсутствие рецидива опухоли, большое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, женский пол и локализация на конечностях. По данным ретроспективного многомерного исследования AJCC, толщина опухоли и наличие или отсутствие изъязвления имеют прогностическое значение независимо от клинической стадии [21, 22]. Так, большинство меланом сначала метастазируют в регионарные лимфоузлы, поэтому биопсия сторожевого лимфоузла (который располагается первым на пути лимфооттока из опухоли) может дать дополнительную информацию. Как и при раке молочной железы (*см.* главу 23), эта процедура подразумевает идентификацию, удаление и тщательное исследование лимфатического узла (или узлов). Микроскопическое поражение сторожевого лимфоузла даже малым количеством клеток меланомы (микрометастазы) свидетельствует о плохом

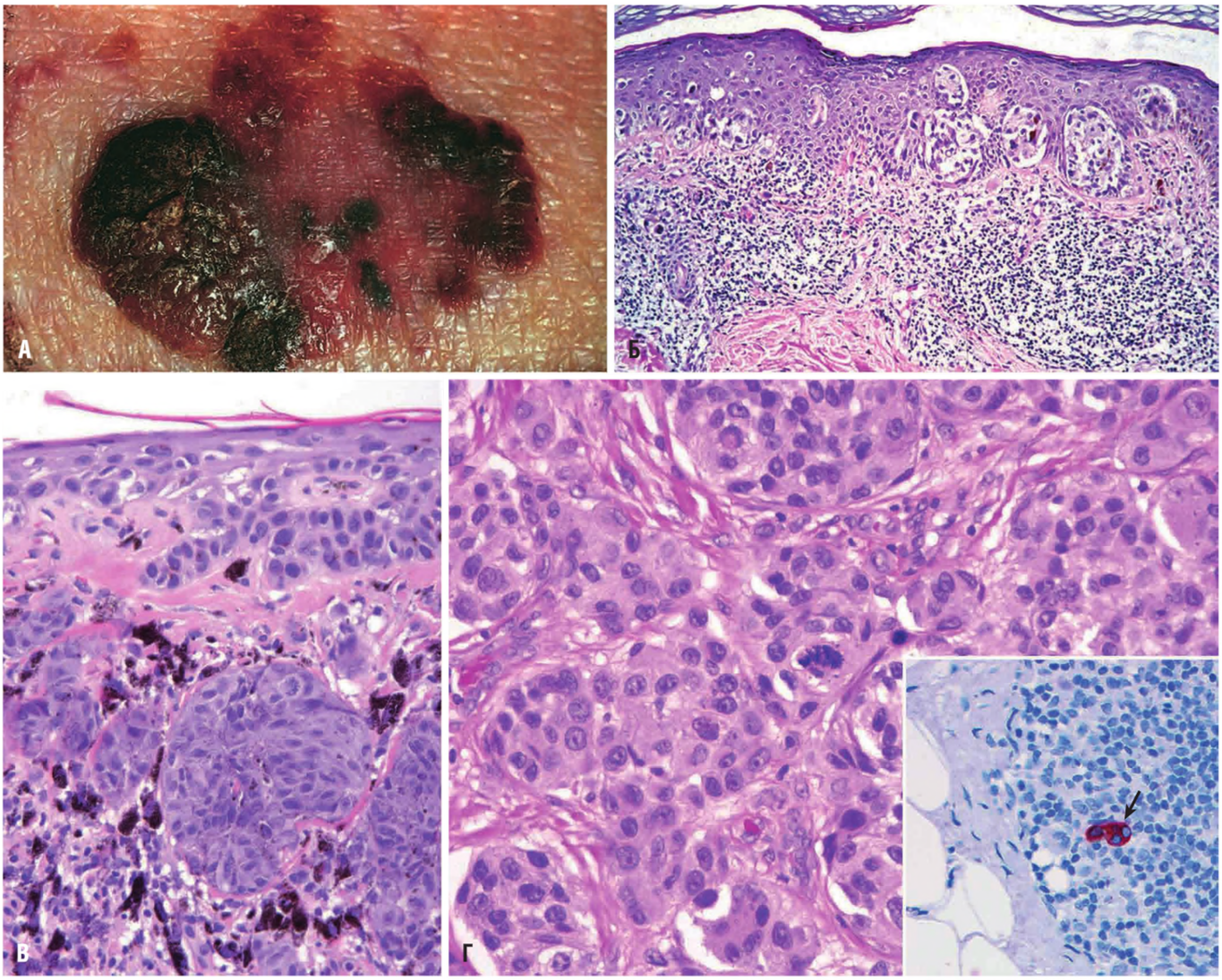


РИС. 25.8 Меланома. **(А)** Характерные неровные контуры и неоднородная пигментация. В фазу радиального роста определяются плоские участки, а в фазу вертикального роста наблюдаются выпуклые участки, которые обычно соответствуют скоплениям злокачественных клеток, формирующих узлы. **(Б)** Фаза радиального роста: неравномерный рост опухолевых клеток в виде гнезд или отдельно расположенные клетки в толще эпидермиса и картина реактивного воспаления в подлежащей дерме. **(В)** Фаза вертикального роста: узловые образования из инфильтрирующих клеток. **(Г)** Клетки меланомы при большом увеличении. *Врезка:* сторожевой лимфатический узел с участком скопления клеток меланомы (*стрелка*), экспрессирующих меланоцитарный маркер HMB-45. Наличие даже небольшого количества клеток меланомы в сторожевом лимфатическом узле свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

прогнозе (*см.* рис. 25.8Г) [23]. Степень поражения и общее количество пораженных лимфоузлов четко коррелируют с общей выживаемостью.

Патогенез. Выделяют два наиболее важных предрасполагающих фактора: *генетическую предрасположенность* и *степень инсоляции*. Меланомы чаще локализуются на открытых участках кожи, особенно на верхней части спины у мужчин и на спине и нижних конечностях у женщин. Люди со слабо пигментированной кожей относятся к группе повышенного риска по сравнению с людьми с кожей, имеющей повышенную пигментацию. Однако в отличие от других опухолей кожи (*см.* далее) нет прямой связи между развитием меланомы и длительностью пребывания на солнце. По данным некоторых исследований, наибольшему риску подвержены любители загара в молодом возрасте. Солнечные лучи определенно не являются единственным предрасполагающим фактором, поскольку меланома встречается также у лиц с темным цветом кожи и на закрытых от солнца участках. Другие факторы окружающей среды тоже могут повышать риск развития меланомы [24].

Установлено, что в 10–15% случаев меланома является наследственной, и большинство из них трансформировались из диспластических невусов. Несколько генов-супрессоров опухолей, отвечающих за развитие семейной меланомы, также подвергаются мутациям в спорадических опухолях (*см.* далее). Есть и другие гены, отвечающие за образование меланина и определяющие риск у людей со слабой пигментацией кожи. Эти гены имеют небольшое влияние, лишь незначительно увеличивая риск. К ним относятся гены: *MC1R*,

который кодирует рецептор меланокортина 1; *ASIP* (ген сигнального белка агути), который кодирует регулятор рецептора меланокортина; *TYR*, который кодирует тирозиназу — меланоцит-специфический фермент, необходимый для синтеза меланина [25].

В случае и семейной, и спорадической меланомы определяются мутации, подавляющие активность белков семейства RB. Мутантный ген *CDKN2A* (*см.* ранее) обнаруживают в ≈ 40% семей с меланомой, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. CDKN2A — это комплексный локус, который кодирует три разных белка — p15/INK4b, p16/INK4a и p14/ARF. Доказана утрата p16/INK4a при меланоме человека, а роль утраты p14/ARF подтверждена экспериментально. p16/INK4a повышает активность белков семейства RB (*см.* главу 7) путем ингибирования CDK4 и CDK6, в то время как p14/ARF повышает активность p53 путем ингибирования активности онкопротеина MDM2. *CDKN2A* мутирует в ≈ 10% случаев спорадической меланомы [26], а мутации нарушают образование p16/INK4a и иногда оказывают воздействие на p14/ARF. Однако предполагают, что мутации *CDKN2A* являются вершиной «онкогенного айсберга» и приводят к молекулярным изменениям, отражающимся на функционировании белков семейства RB. Например, в 30–70% меланом отсутствует экспрессия p16/INK4a по различным причинам [27], а редкие случаи семейной и спорадической меланом содержат мутации CDK4, которые предотвращают его ингибирование p16/INK4a. Конечный результат всех этих изменений — повышенная пролиферация меланоцитов и препятствие индуцированному онкогенами апоптозу.

Вторая по распространенности группа молекулярных нарушений при спорадической меланоме приводит к аномальному усилению передачи сигналов между RAS и PI3K/AKT (рис. 25.9), способствующих росту клеток и их выживанию (*см.* главу 7). Активирующие мутации гена *BRAF*, который кодирует серин/треонинкиназу, определяются в 60–70% случаев меланомы, в то время как активирующие мутации *NRAS* встречаются в 10–15% опухолей. По непонятным причинам в меланомах, локализующихся на закрытых от солнца участках кожи, часто присутствуют активирующие мутации рецептора тирозинкиназы c-KIT [28, 29]. Ген-супрессор опухолей *PTEN*, который подавляет передачу сигналов PI3K/AKT, в 20% случаев меланомы является «молчащим» на эпигенетическом уровне [30, 31].

Перечисленные молекулярные нарушения, вероятно, необходимы, но недостаточны для развития меланомы. Как уже было сказано, меланоцитарные невусы содержат такие же активирующие мутации *NRAS* и *BRAF*, как при меланоме, но при этом малигнизируются очень редко, возможно из-за того, что активированный сигнальный путь RAS приводит к старению клеток. Индуцированное онкогенами клеточное старение также может вызвать p16/INK4a [31]. При отсутствии клеточного старения пролиферация продолжается, что повышает риск трансформации меланоцитов в опухолевые клетки. Диспластические невусы характеризуются нарушениями как p16/INK4a, так и RAS или

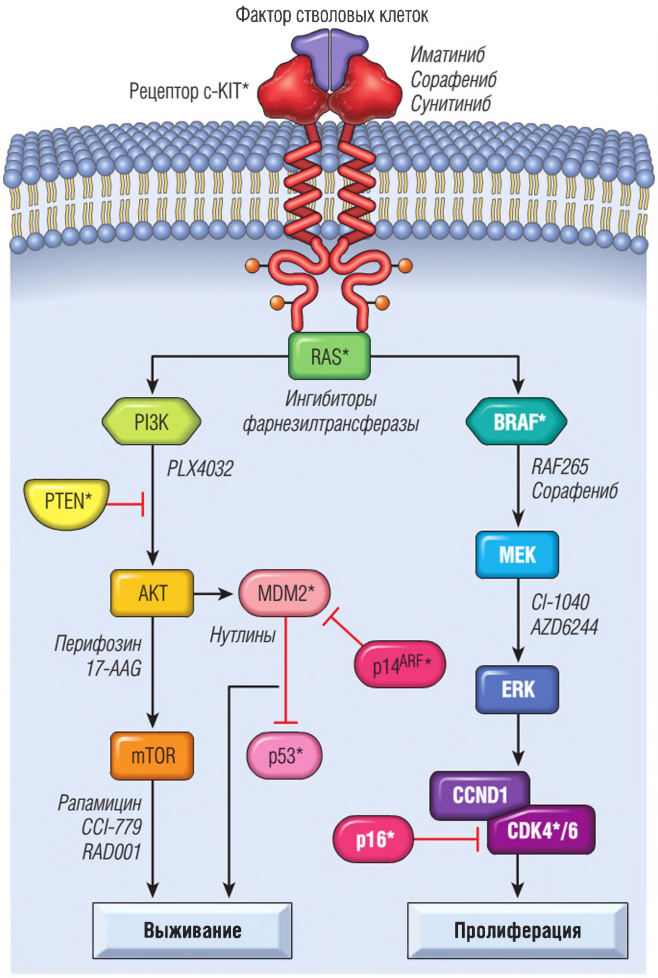


РИС. 25.9 Важные сигнальные пути при меланоме. С помощью путей PI3K/PTEN/AKT и BRAF/ERK осуществляется регуляция выживания клеток и их пролиферации. Белки, изменяющиеся при меланоме, отмечены звездочкой. Изучают возможности ингибирования этих путей с помощью различных терапевтических агентов (выделены курсивом).

BRAF и трансформируются в развитую меланому чаще, чем пограничные невусы. Конечно, в процессе злокачественной трансформации задействовано много еще не установленных сигнальных путей.

Открытие этих молекулярных изменений легло в основу множества попыток лечения меланомы с помощью терапевтических агентов, мишенями которых являются сигнальные пути RAS и PI3K/AKT (*см.* рис. 25.9). Такой подход крайне необходим, т.к. меланома на стадии метастазирования нечувствительна ни к традиционной химиотерапии, ни к лучевой терапии. Планируется использовать таргетные препараты в различных комбинациях в зависимости от представленных в данной опухоли онкогенов [32]. Например, для опухоли с активирующей мутацией *c-KIT* необходимо использовать другие ингибиторы, чем для опухолей с активирующими мутациями *RAS* или *BRAF*. Значительный интерес, который подогревается отчасти наблюдениями спонтанной ремиссии метастатической меланомы, вызывает использование при меланоме иммунотерапии, т.к. известно, что при иммунном

ответе организма пациента с меланомой лимфоциты способны распознавать и убивать опухолевые клетки. Однако эффективность иммунотерапии наблюдается не всегда [33], поэтому необходимы дополнительные исследования этого вида лечения.

Доброкачественные эпителиальные опухоли

Доброкачественные эпителиальные опухоли кожи наблюдаются достаточно часто, но с биологической точки зрения мало значимы, хотя могут стать причиной значительного психологического дискомфорта. Эти опухоли, происходящие из ороговевающего многослойного плоского эпителия и волосяных фолликулов, а также протоковой выстилки кожных желез, часто по своему строению похожи на те структуры, из которых они происходят. Клинически иногда доброкачественные эпителиальные опухоли можно спутать со злокачественными опухолями, особенно при наличии пигментации или воспаления, поэтому для постановки диагноза необходимо гистологическое исследование материала, полученного при биопсии. В редких случаях доброкачественная эпителиальная опухоль является диагностическим признаком синдрома, ассоциированного со злокачественными опухолями внутренних органов. Например, трихолеммома при синдроме Каудена или множественные новообразования сальных желез при синдроме Мюир–Торре.

СЕБОРЕЙНЫЙ КЕРАТОЗ

Эта весьма распространенная эпидермальная опухоль чаще встречается у лиц среднего и пожилого возраста. Возникает спонтанно и локализуется преимущественно на туловище, хотя может встречаться на конечностях, голове и шее. У лиц с темным цветом кожи множественные маленькие образования на лице называют *папулезным черным дерматозом*.

Для себорейного кератоза характерно появление округлых, плоских, похожих на монету и различных по размеру бляшек, диаметр которых варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (рис. 25.10). Бляшки различных оттенков коричневого цвета имеют бархатистую или зернистую поверхность. При исследовании под небольшим увеличением обычно можно увидеть маленькие округлые устьица, закупоренные кератином, обнаружение которых помогает отличить эти пигментные образования от меланомы.

Морфология. Для этих образований характерны экзофитный рост и отчетливая демаркационная линия между опухолью и прилегающим эпидермисом. Бляшки состоят из мелких клеток, напоминающих клетки базального слоя нормального эпидермиса (*см.* рис. 25.10). Характерными признаками себорейного кератоза являются *гиперкератоз* в поверхностных слоях опухоли, маленькие, заполненные кератином *роговые кисты* и *инвагинационные кисты* (инвагинация кератина внутрь ткани опухоли). При повреждении поверхности бляшки и развитии воспаления образуются участки плоскоклеточной дифференцировки, напоминающие рисунок турбулентного движения потока воды [27].

РИС. 25.10 Себорейный кератоз. Пигментированное, внешне напоминающее монету образование с четко выраженной демаркационной линией и роговыми наростами (*врезка*). Бляшка состоит из доброкачественных базалоидных клеток, ассоциированных с заполненными кератином роговыми кистами, некоторые из которых сообщаются с поверхностью эпидермиса (роговые псевдокисты).

Патогенез. При себорейном кератозе определяются активирующие мутации гена, кодирующего FGFR3, который, как полагают, управляет ростом опухоли [34, 35]. Возможно развитие множественного себорейного кератоза как компонента паранеопластического синдрома (*симптом Лезера–Трелата*), предположительно под воздействием TGF-α, продуцируемого опухолевыми клетками (чаще всего карцином ЖКТ) [36].

ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ

Для черного акантоза характерны утолщение, гиперпигментация и бархатистость кожи, в основном в подмышечных впадинах, складках кожи шеи, паховой и аногенитальной областей. Выделяют два вида черного акантоза [37]: доброкачественный и злокачественный. *Доброкачественный черный акантоз* (≈ 80%) развивается постепенно и обычно наблюдается у детей и подростков. Он может быть аутосомно-доминантным заболеванием с различной степенью пенетрантности, компонентом некоторых редких врожденных синдромов или сочетаться с ожирением или другими эндокринными нарушениями (особенно с опухолями гипофиза и шишковидной железы и СД). Как и себорейный кератоз, черный акантоз иногда является компонентом паранеопластического синдрома, возникшего в результате продукции факторов роста различными опухолями. *Злокачественный черный акантоз* наблюдается у людей среднего возраста и пожилых в сочетании с аденокарциномой ЖКТ.

Морфология. Оба типа черного акантоза имеют схожие гистологические признаки. Эпидермис и подлежащие увеличенные сосочки дермы сильно извиты вследствие чередования многочисленных возвышенностей и углублений. Могут определяться зоны эпидермальной

гиперплазии различной степени, а также участки гиперкератоза и незначительной гиперпигментации клеток базального слоя (но не гиперплазии меланоцитов).

Патогенез. Черный акантоз может предшествовать симптомам основного заболевания, поэтому умение диагностировать черный акантоз может помочь в выявлении скрытой системной патологии. Наследственная форма черного акантоза связана с зародышевыми активирующими мутациями *FGFR3*. В зависимости от конкретной мутации черный акантоз может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с деформациями скелета, включающими ахондроплазию и танатофорную дисплазию [38].

ФИБРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ ПОЛИП

Название этой широко распространенной доброкачественной опухоли кожи имеет много синонимов: *акрохордон, плоскоклеточная папиллома, кожный фиброзный полип*. Возникает обычно у людей среднего и пожилого возраста на шее, туловище, лице и в складках кожи и представляет собой мягкое телесного цвета мясистое опухолевидное образование на маленькой, обычно тонкой ножке. Редкой патологией является синдром Бёрта–Хога–Дьюба, при котором сочетаются фиброэпителиальные полипы и опухоли перифолликулярной мезенхимы (из специализированных фибробластов, связанных с волосяной луковицей), но большинство фиброэпителиальных полипов возникают спорадически [39].

Морфология. При гистологическом исследовании фиброэпителиального полипа выявляются экзофитные фиброваскулярные выступы, покрытые плоскоклеточным эпителием. При перекруте ножки фиброэпителиального полипа обычно наблюдаются вторичный отек, воспаление и ишемический некроз, что вызывает боль. Фиброэпителиальный полип необходимо удалять.

Фиброэпителиальные полипы обычно не имеют большого клинического значения, но иногда сочетаются с СД, ожирением и полипозом кишечника. Как и меланоцитарные невусы и гемангиомы, фиброэпителиальные полипы часто становятся множественными и более выраженными во время беременности, предположительно из-за гормональной перестройки организма женщины.

ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КИСТА

Эпителиальная киста — частое образование на коже. Она образуется за счет инвагинации и кистозного разрастания эпидермиса или волосяного фолликула. Эпителиальные кисты содержат кератин и секрет сальных желез. Клинически кисты бывают дермальными и подкожными, представляют собой легко смещаемые узлы с четкими контурами и плотной консистенцией. Крупные кисты в большей степени подвержены травматическим воздействиям, что может стать причиной воспаления и боли.

Морфология. Выделяют несколько гистологических видов эпителиальных кист. Клеточная выстилка стенки *эпидермальной инклюзионной кисты* схожа с обычным эпидермисом, внутри кисты определяются слоистые массы кератина. Клеточная выстилка стенки *волосяной*, или *трихолеммальной*, *кисты* напоминает фолликулярный эпителий без зернистого слоя и заполнена гомогенной смесью из кератина и липидов. *Дермоидная киста* имеет сходство с эпидермальной инклюзионной кистой, но также содержит различные придатки кожи (например, маленькие волосяные фолликулы), прорастающие наружу через капсулу кисты. Наконец, *простая стеатоцистома* представляет собой кисту, стенка которой напоминает проток сальной железы, где образуются плотные жировые отложения. Важность распознавания кисты этого вида обусловлена доминантным типом ее наследования (*множественная стеатоцистома*), в основе которого могут лежать миссенс-мутации гена, кодирующего кератин 17. Такие мутации наблюдаются при *врожденной пахионихии 2-го типа*, для которой характерно наличие локальных дефектов кожи и ногтей, а также кист сально-волосяных фолликулов [40, 41]. Данные фенотипы ассоциируются с экспрессией кератина 17, являющегося составной частью ногтевого ложа и придатков кожи.

ОПУХОЛЬ ПРИДАТКОВ КОЖИ

Известны сотни новообразований, которые происходят из придатков кожи или имеют их дифференцировку. Значимость таких новообразований варьирует в зависимости от типа и клинической картины. Некоторые являются полностью доброкачественными, но могут быть приняты за злокачественную опухоль, например базально-клеточную карциному кожи. Другие опухоли придатков кожи представляют собой множественные деформирующие поражения, наследуемые по законам Менделя. В некоторых случаях появление подобного образования указывает на предрасположенность к развитию злокачественных опухолей внутренних органов. Такая взаимосвязь установлена между множественной трихолеммомой и синдромом Каудена. В ее основе лежат эмбриональные мутации гена-супрессора опухолей *PTEN*, которые ассоциируются с повышенным риском развития рака молочной железы и многих других опухолей [42]. Далее описаны некоторые новообразования волосяных фолликулов, сальных желез, эккринных и апокринных потовых желез.

В основном опухоли придатков кожи представляют собой телесного цвета отдельные или множественные папулы и узлы. Некоторые опухоли локализуются только на определенных участках тела. Например, *эккринный экзостоз* встречается преимущественно на ладонях и стопах.

Цилиндрома, опухоль придатков кожи с протоковой (апокринной либо эккринной) дифференцировкой, обычно локализуется в области лба и волосистой части головы (рис. 25.11А). Иногда со временем узлы сливаются и начинают напоминать головной убор тюрбан (другое название цилиндромы — *тюрбанная опухоль*). Эти опухоли имеют преимущественно наследственный характер и появляются в молодом возрасте. Цилиндромы ассоциируются с «молчащими» мутациями гена-супрессора опухолей *CYLD*, который кодирует деубиквитинизирующий фермент, отвечающий

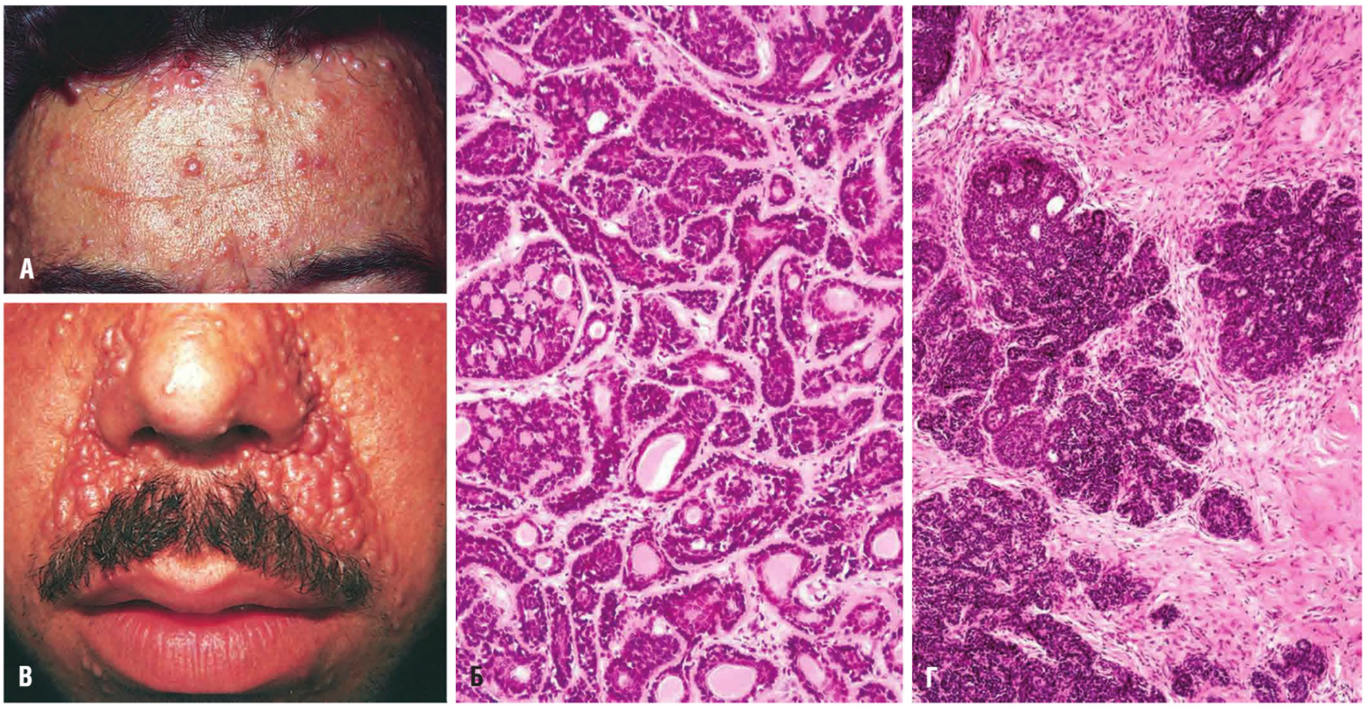


РИС. 25.11 Опухоли придатков кожи. **(А)** Множественные цилиндромы в виде папул в области лба. **(Б)** Папулы состоят из скоплений базалоидных клеток, формирующих единичные тяжи, напоминающие выводные протоки и соединяющие скопления клеток между собой. **(В)** Папулы и маленькие узелки трихоэпителиомы вокруг области носа. **(Г)** Трихоэпителиома состоит из пучков базалоидных клеток, напоминающих примитивные волосяные фолликулы.

за регуляцию ядерного фактора каппа B (NF-κB) и клеточного цикла [43, 44]. Зародышевые мутации этого гена ассоциируются с несколькими синдромами: *семейным цилиндроматозом*, *множественной семейной трихоэпителиомой* (фолликулярной опухолью) и *синдромом Брука–Спиглера* [45].

Сирингомы — это образования с экзокринной дифференцировкой, обычно множественные маленькие желто-коричневые папулы в области нижнего века.

Аденомы сальных желез могут быть связаны со злокачественными новообразованиями внутренних органов при синдроме Мюир–Торре, быть компонентом синдрома наследственного неполипозного рака толстой кишки (*см.* главу 17), ассоциированного с генеративным дефицитом белков репарации ДНК. В некоторых аденомах сальных желез есть мутации генов, участвующих в сигнальном пути WNT [46, 47].

Пиломатриксомы, имеющие фолликулярную дифференцировку, ассоциируются с активирующими мутациями гена *CTNNB1*, кодирующего β-катенин [48]. Мутации этого гена выявлены при различных новообразованиях, но значимы именно в данном случае, т.к. β-катенин участвует в сигнальном пути WNT и регулирует весь цикл развития волос.

Опухоли придатков кожи также могут иметь первичную апокринную дифференцировку и обычно локализуются на тех участках тела, где есть апокриновые железы, например в подмышечной впадине и на волосистой части головы. Некоторые опухоли придатков кожи могут образовываться из мультипотентных стволовых клеток кожи и, как полагают, формируют особую группу опухолей, ассоциированных с волосяными фолликулами [49].

Морфология. *Цилиндрома* состоит из скоплений клеток, называемых *базалоидными клетками*, поскольку они похожи на клетки нормального эпидермиса или на клетки базального слоя придатков кожи. Эти скопления соединяются в соединительнотканном матриксе дермы (*см.* рис. 25.11Б). *Трихоэпителиома* представляет собой пролиферацию базалоидных клеток, из которых образуются примитивные структуры, напоминающие волосяные фолликулы (*см.* рис. 25.11В, Г). Для *аденомы сальных желез* характерны дольковая пролиферация себоцитов желез с повышенным количеством периферических базалоидных клеток и наличие в центральной зоне железы зрелых себоцитов. Отличительным признаком аденомы сальных желез является пенистая цитоплазма опухолевых клеток из-за липидных включений (рис. 25.12А). *Пиломатриксомы* состоят из базалоидных клеток, которые имеют трихолеммальную дифференцировку и напоминают клетки зоны роста нормальной волосяной луковицы в анагенную фазу (*см.* рис. 25.12Б). *Апокриновая карцинома* имеет протоковую структуру с активной люминальной декапитационной секрецией, характерной для нормальных апокриновых желез (*см.* рис. 25.12В). Инфильтративный рост является признаком злокачественности этой высокодифференцированной опухоли.

Большинство опухолей придатков кожи доброкачественные. Апокриновые опухоли чаще имеют злокачественную природу, чем доброкачественную. Например, себорейная карцинома из мейбомиевых желез век может иметь агрессивное течение с множественными

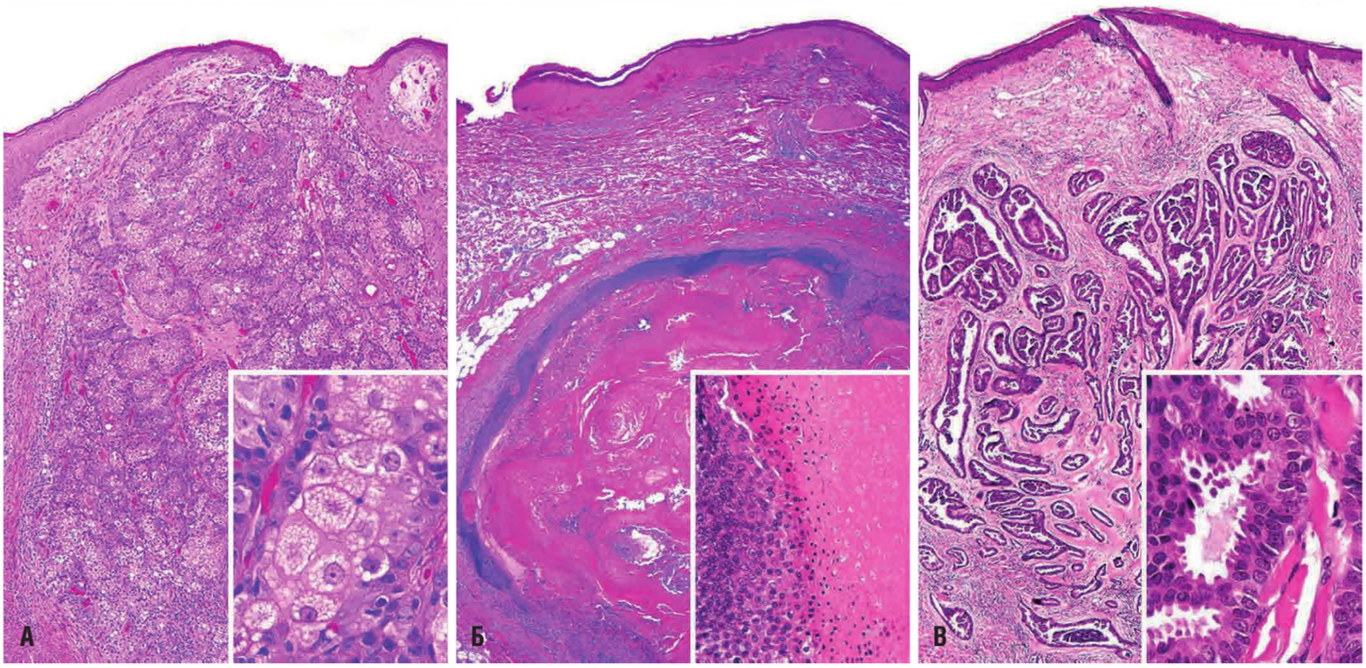


РИС. 25.12 Опухоли придатков кожи. **(А)** Аденома сальных желез. *Врезка*: дифференцировка сальных желез. **(Б)** Пиломатриксома. *Врезка*: дифференцировка волосяного матрикса с характерным созреванием до безъядерных «клеток-теней». **(В)** Высокодифференцированная апокриновая карцинома. *Врезка*: апокринная дифференцировка с характерной люминальной декапитационной секрецией.

отдаленными метастазами. Эккринные и апокринные карциномы потовых желез в связи со склонностью к формированию желез абортивного вида часто путают с метастазами аденокарцином в кожу.

Предраковые поражения и злокачественные эпидермальные опухоли

АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ

Развитию злокачественных эпидермальных опухолей обычно предшествует период прогрессирующих диспластических изменений, которые сходны с предраковой трансформацией плоскоклеточного эпителия шейки матки (*см.* главу 22).

Таким изменением кожи является *актинический кератоз* (называемый также *солнечным* или *старческим*). Он возникает на пораженных солнечными лучами участках кожи и характеризуется гиперкератозом. Чаще заболевают люди со слабо пигментированной кожей. Похожие изменения могут быть вызваны воздействием ионизирующего излучения, промышленных углеводородов и веществ, содержащих мышьяк.

Новообразование при актиническом кератозе обычно имеет размер менее 1 см в диаметре, желто-коричневый, красный или телесный цвет и грубую, похожую на наждачную бумагу поверхность. Могут наблюдаться элементы с резко выраженным гиперкератозом (выросты, называемые *«кожный рог»*, могут достигать больших размеров) (рис. 25.13А). Чаще поражаются открытые участки кожи (лицо, руки, тыльная сторона кистей). Подобные изменения также возможны на губах (*актинический хейлит*).

Морфология. Клеточная атипия определяется в самых нижних слоях эпидермиса и может сочетаться с гиперплазией клеток базального слоя (*см.* рис. 25.13Б) или, напротив, с атрофией, которая проявляется истончением эпидермиса. Атипические клетки базального слоя обычно имеют розовую или красноватую цитоплазму из-за дискератоза. В отличие от базально-клеточной карциномы присутствуют межклеточные соединения. Поверхностная часть дермы характеризуется утолщением серовато-голубых эластических волокон (*эластоз*) в результате нарушенного их синтеза поврежденными солнцем фибробластами [34]. Роговой слой утолщен, клетки этого слоя часто содержат ядра (*паракератоз*).

Вопрос о том, всегда ли актинический кератоз с течением времени трансформируется в рак кожи (преимущественно в плоскоклеточную карциному), остается дискуссионным. По данным исследований, актинический кератоз может регрессировать или оставаться без изменений в течение всей жизни. Однако, если актинический кератоз приобретает злокачественный потенциал, необходимо локальное удаление образования посредством выскабливания, замораживания или местных аппликаций химических веществ.

Для борьбы с опухолевыми клетками был предложен препарат имиквимод, который активирует врожденную иммунную систему, воздействуя на *Toll*-подобные рецепторы [50].

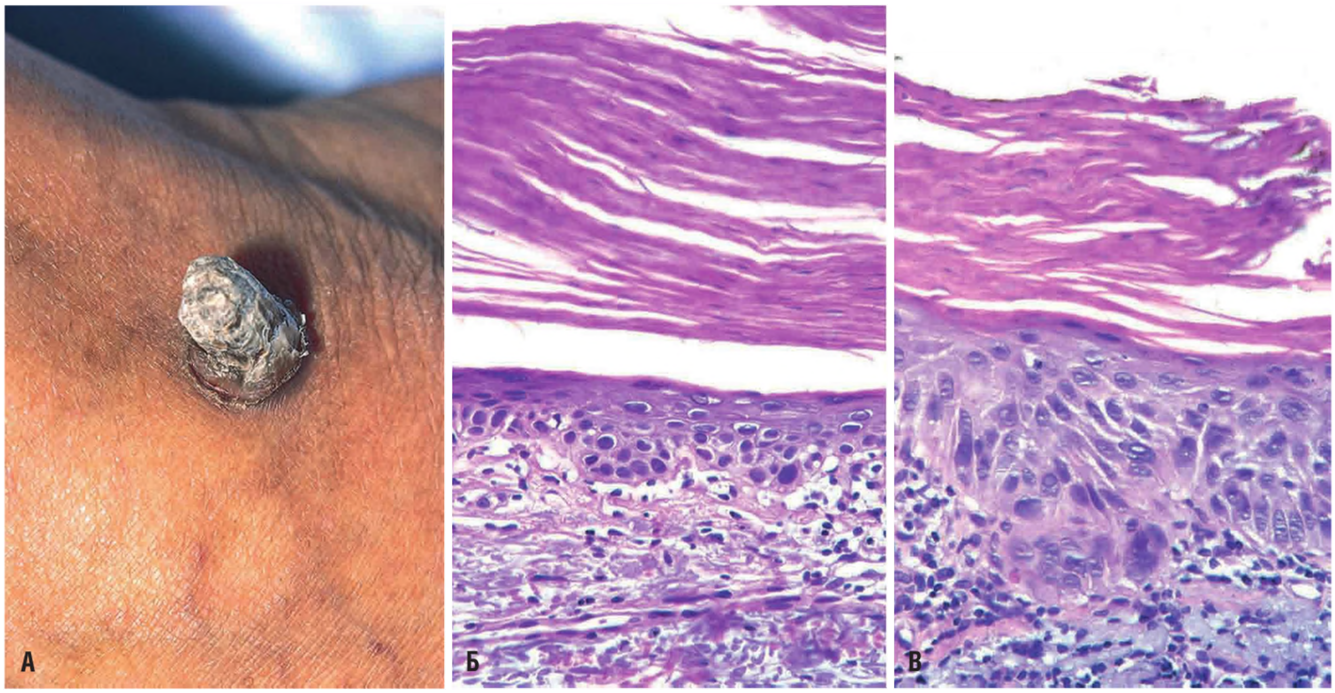


РИС. 25.13 Актинический кератоз. **(А)** Избыточное образование роговых масс привело к развитию «кожного рога». **(Б)** Базально-клеточная атипия (дисплазия) сочетается с выраженным гиперкератозом и паракератозом. **(В)** Прогрессирование процесса до появления ядерной атипии во всех слоях клеток с созреванием поверхностного слоя эпидермиса (или без него) ассоциируется с риском развития плоскоклеточной карциномы *in situ*.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Плоскоклеточная карцинома является второй по частоте опухолью кожи после базально-клеточной карциномы. Плоскоклеточная карцинома локализуется на открытых участках тела у пожилых людей. Эта опухоль чаще развивается у мужчин, за исключением опухолей, локализующихся на нижних конечностях. Инвазивную плоскоклеточную карциному обычно обнаруживают на ранних стадиях, когда возможно радикальное удаление опухоли. Это новообразование характеризуется глубокой инвазией в подлежащие ткани, включая подкожную клетчатку. Менее 5% плоскоклеточных карцином метастазируют в регионарные лимфоузлы.

Морфология. *Плоскоклеточная карцинома* без инвазии базальной мембраны дермоэпидермального соединения (карцинома *in situ*) представляет собой красные шелушащиеся бляшки с четкими контурами. Инвазивная опухоль характеризуется узловым строением, содержит различное количество кератина (макроскопически выглядит как широкий рубец) и может изъязвляться (рис. 25.14А).

В отличие от актинического кератоза клетки плоскоклеточной карциномы *in situ* с атипическими ядрами (увеличенными и гиперхромными) поражают все слои эпидермиса (*см.* рис. 25.13В). Инвазивная плоскоклеточная карцинома (*см.* рис. 25.14Б, В) может иметь различную степень дифференцировки, варьируя от опухолей, состоящих из полигональных клеток, организованных в упорядоченные дольки, и имеющих многочисленные крупные участки ороговения, до новообразований с изъязвлениями и неровными краями. Такие новообразования состоят из клеток с высокой степенью анаплазии, имеют лишь единичные роговые клетки (*дискератоз*) и могут быть настолько низкодифференцированными, что необходима иммуногистохимическая реакция на кератин для подтверждения диагноза.

Кератоакантома является вариантом высокодифференцированной плоскоклеточной карциномы, однако некоторые исследователи считают кератоакантому отдельной нозологической единицей. Кератоакантома отличается от классической плоскоклеточной карциномы тем, что период интенсивного роста обычно заканчивается спонтанным регрессом опухоли. Макроскопически представляет собой симметричную, чашеобразную опухоль с западением в центре, заполненным роговыми массами. Гистологически опухоль состоит из долек плоского эпителия со стекловидной цитоплазмой, который подвергается ороговению без вовлечения зернистого слоя. Кератоакантомы характеризуются выраженной лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрацией.

Патогенез. Наиболее важной причиной развития плоскоклеточной карциномы кожи считают нарушения структуры ДНК, вызванные воздействием УФ-лучей. Уровень заболеваемости пропорционален степени инсоляции в течение жизни. Вторая причина — иммуносупрессия, преимущественно хроническая, которая развилась после химиотерапии или трансплантации органа [51]. Роль иммуносупрессии в канцерогенезе объясняется снижением иммунного контроля, повышением восприимчивости кератиноцитов к инфекциям и их трансформацией под воздействием онкогенных вирусов, особенно HPV 5-го и 8-го типов [52]. Эти

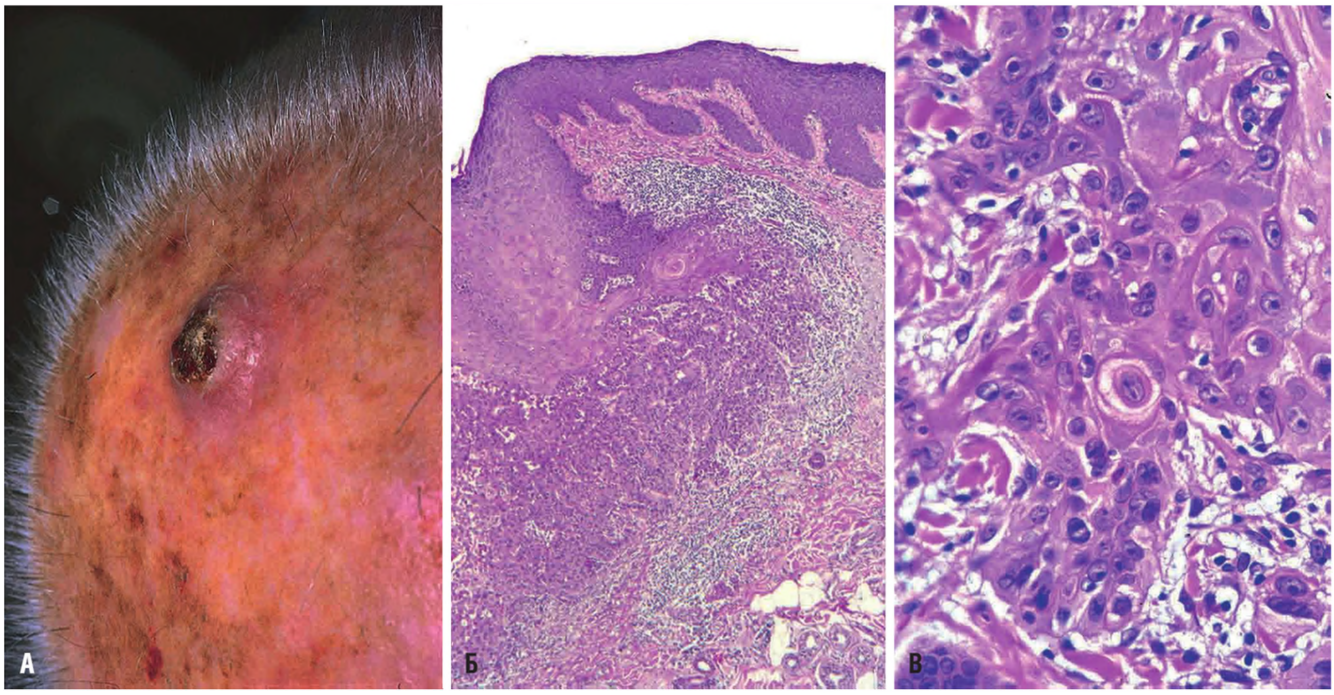


РИС. 25.14 Инвазивная плоскоклеточная карцинома. **(А)** Опухоль в виде узла локализуется на коже головы и склонна к изъязвлению. **(Б)** Инвазия через базальную мембрану атипических клеток плоского эпителия с распространением в глубь дермы. **(В)** При большом увеличении видна инвазия опухолевых клеток, которые имеют крупные ядра с угловатыми контурами и выраженные ядрышки.

типы вирусов выявляют в опухолях у лиц с редким аутосомно-рецессивным заболеванием — *верруциформной эпидермодисплазией*, которая имеет высокую вероятность трансформации в плоскоклеточную карциному кожи [53]. Солнечные лучи, помимо их негативного воздействия на ДНК, по всей видимости, являются причиной нарушения кожного иммунитета, т.к. подавляют функцию иммунного контроля дендритных клеток Лангерганса [54]. Другими факторами риска плоскоклеточной карциномы кожи являются промышленные канцерогены (смолы и масла), хронические язвы и фистулы при остеомиелите, старые рубцы после ожогов, прием внутрь мышьяксодержащих веществ, ионизирующее излучение и жевание табака и бетеля.

Большинство исследований генетики плоскоклеточной карциномы направлены на изучение приобретенных нарушений при спорадических опухолях и состояний, предшествующих им (например, актинического кератоза), а также взаимосвязи этих нарушений со степенью воздействия солнечных лучей. Отмечается высокая частота мутаций гена *p53* при актиническом кератозе у жителей Кавказа, что позволяет предположить роль дисфункции p53 на ранних стадиях развития опухолей, индуцированных солнечными лучами. Обычно поврежденная УФ-лучами ДНК контролируется киназами ATM и ATR, которые посылают сигналы, способствующие экспрессии и стабилизации p53. В свою очередь, p53 блокирует клетки в фазе G_1 клеточного цикла и либо осуществляет высокоточную репарацию ДНК, либо запускает апоптоз поврежденных клеток (*см.* главу 7). В случае нарушения функции p53 более вероятна неправильная репарация повреждений ДНК, индуцированных УФ-излучением. Так мутации передаются дочерним клеткам. К слову, мутации *p53* часто определяются в пиримидиновых димерах, следовательно, они тоже повреждаются УФ-лучами. Подобным образом формируется предрасположенность к развитию плоскоклеточной карциномы у пациентов с пигментной ксеродермой. Такая предрасположенность является результатом наследственных мутаций генов, отвечающих за механизм репарации ДНК, с помощью которого поврежденные пиримидиновые основания удаляются из генома. При нарушении этого механизма запускаются менее точные механизмы репарации, что ведет к накоплению мутаций и спонтанному канцерогенезу.

Как и другие опухоли, плоскоклеточная карцинома кожи является результатом молекулярных нарушений в различных генах. Исследования кератиноцитов человека *in vitro* показали, что нарушение регуляции сигнального пути RAS также играет важную роль в процессе опухолевой трансформации [55].

БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

Базально-клеточная карцинома — самая распространенная инвазивная злокачественная опухоль. В США ее диагностируют у ≈ 1 млн человек в год [56]. Эти опухоли характеризуются медленным ростом и редко метастазируют. Чаще они наблюдаются у людей с белым цветом кожи и локализуются на открытых участках тела. Как в случае плоскоклеточной карциномы,

заболеваемость базально-клеточной карциномой стремительно повышается у людей с иммуносупрессией и с наследственными дефектами репарационной системы ДНК, например с пигментной ксеродермой (*см.* главу 7).

Базально-клеточная карцинома представляет собой папулу жемчужного вида, часто с выпуклыми расширенными субэпидермальными сосудами (телеангиэктазиями) (рис. 25.15А). Некоторые опухоли содержат меланин, поэтому могут быть ошибочно приняты за меланоцитарный невус или меланому. Распространенная базально-клеточная карцинома может изъязвляться, а экстенсивный местный инвазивный рост в кости и придаточные пазухи носа может проявиться после многолетнего периода стагнации или в случае прогрессирования нетипично агрессивной опухоли. Такую базально-клеточную карциному иногда называют *разъедающей язвой*.

Частым вариантом этой опухоли является *поверхностная базально-клеточная карцинома*, которая представляет собой гиперемированную, иногда пигментированную бляшку, напоминающую меланому на ранней стадии развития.

Морфология. Гистологически опухолевые клетки похожи на клетки неизмененного базального слоя эпидермиса и образуются из эпидермиса или фолликулярного эпителия. Выделяют два варианта роста опухолевых клеток: *мультифокальный поверхностный* (рост в толще эпидермиса, опухоль может иметь площадь несколько квадратных сантиметров) и *узловой* (рост в глубь дермы в виде тяжей и скоплений базофильных клеток с гиперхромными ядрами, погруженных в слизистую строму и часто окруженных многочисленными фибробластами и лимфоцитами) (*см.* рис. 25.15Б). Для клеток на периферии опухолевых узлов характерно радиальное расположение по длинной оси параллельно друг другу (наподобие частокола). При подготовке гистологических срезов строма обычно отделяется от ткани опухоли (*см.* рис. 25.15В), образуя пустоты или разделительные артефакты, помогающие отличить базально-клеточную карциному от других опухолей придатков кожи, которые также характеризуются пролиферацией базалоидных клеток (например, от трихоэпителиомы).

Патогенез. *Синдром невоидной базально-клеточной карциномы* (также известный как *базально-клеточный невус* или *синдром Горлина*) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием множественной базально-клеточной карциномы [57]. Большинство этих опухолей наблюдаются в возрасте до 20 лет и сочетаются с другими патологиями, в т.ч. с опухолями (преимущественно медуллобластомами и фибромами яичников), одонтогенными кератокистами и трещинами ладоней и стоп.

Клинические проявления — внутричерепные кальцификаты, расщелины губы и неба, нарушение сегментации позвоночника, аномалии ребер (расщепленные, смещенные, недостающие и скошенные ребра) [58]. довольно редко (1 случай на 56 тыс. заболеваний) этот синдром лежит в основе молекулярно-генетических изменений, наблюдаемых при базально-клеточной карциноме, в т.ч. спорадической. Примеры других генетических синдромов, ассоциированных с опухолями кожи, представлены в табл. 25.4.

Ген *PTCH*, ассоциированный с синдромом невоидной базально-клеточной карциномы и локализующий-

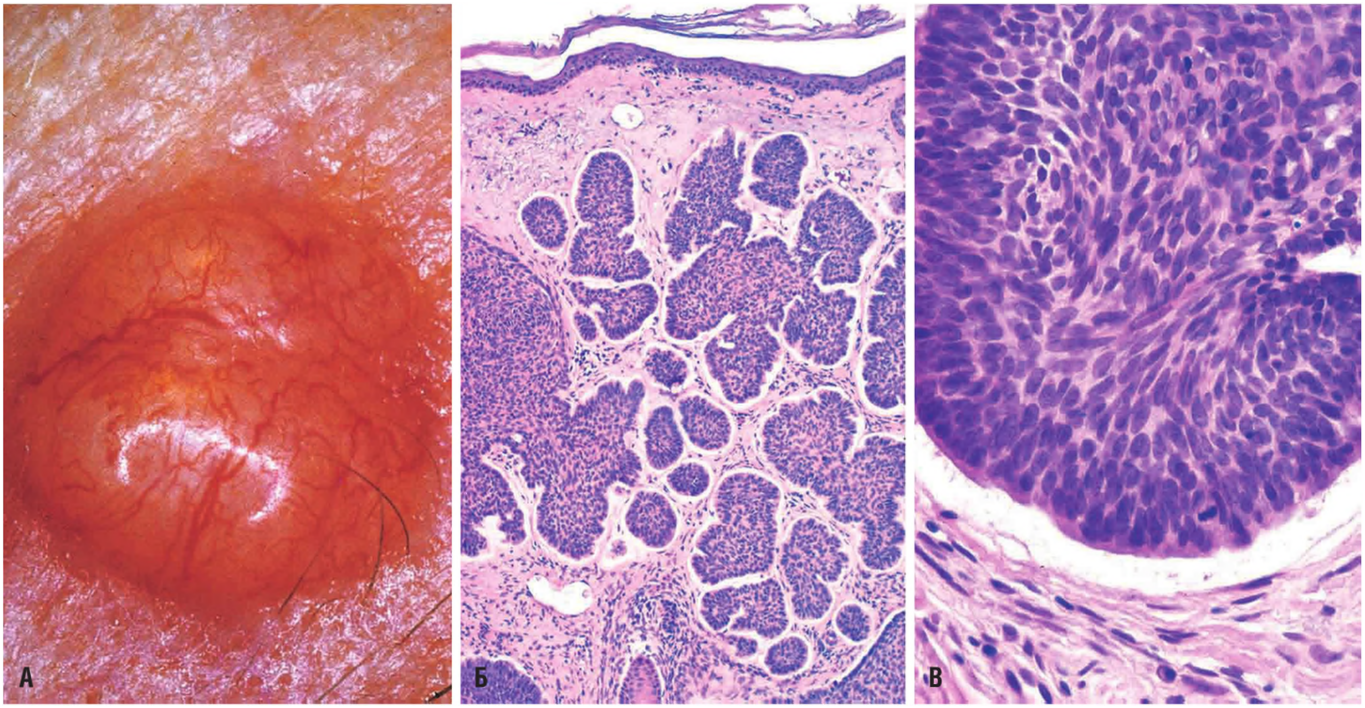


РИС. 25.15 Базально-клеточная карцинома. Жемчужные телеангиэктатические узелки **(А)** состоят из гнезд одинаковых атипических базалоидных клеток в толще дермы **(Б)**, которые часто отделены от прилегающей стромы небольшими промежутками — ложными перегородками **(В)**.

ТАБЛИЦА 25.4 Синдромы, ассоциированные с опухолями кожи

Заболевание	Тип наследования	Хромосомная локализация	Ген/белок	Функция в норме	Проявления выпадения гена
Атаксия-телеангиэктазия	Аутосомно-рецессивный	11q22.3	*ATM*/ATM	Восстановление ДНК после радиационного повреждения	Нейрогенные и сосудистые повреждения
Синдром невоидной базально-клеточной карциномы	Аутосомно-доминантный	9q22.3	*PTCH*/PTCH	Эмбриональная регуляция	Множественная базально-клеточная карцинома; кисты нижней челюсти и т.д.
Синдром Каудена	Аутосомно-доминантный	10q23	*PTEN*/PTEN	Регуляция передачи сигналов в клетке	Доброкачественная фолликулярная опухоль придатков кожи (трихолеммома); аденокарцинома внутренних органов, часто рак молочной железы
Синдром наследственной меланомы	Аутосомно-доминантный	9p21	*CDKN2*/p16/INK4	Ингибирует CDK, участвующую в фосфорилировании RB, вызывая нарушение клеточного цикла	Меланома; карцинома поджелудочной железы
			CDKN2/p14/ARF	Связывание MDM2, стимуляция p53	Меланома; карцинома поджелудочной железы
Синдром Мюир–Торре	Аутосомно-доминантный	2p22	*MSH2*/MSH2 *MLH1*/MLH1	Участвуют в репарации ДНК	Неоплазия сальных желез; злокачественные опухоли внутренних органов (толстой кишки и др.)
Нейрофиброматоз типа I	Аутосомно-доминантный	17q11.2	*NF1*/нейрофибромин	Отрицательная регуляция сигнального пути RAS	Нейрофибромы
Нейрофиброматоз типа II	Аутосомно-доминантный	22q12.2	*NF2*/мерлин	Интегрирует передачу сигналов цитоскелета	Нейрофибромы и акустические невромы
Туберозный склероз	Аутосомно-доминантный	9q34 16p13.3	*TSC1*/гамартин *TSC2*/туберин	Работают в комплексе, приводя к супрессии mTOR	Ангиофибромы; слабоумие
Пигментная ксеродерма	Аутосомно-рецессивный	9q22 и др.	*XPA*/XPA и др.	Восстановление при выпадении отдельных нуклеотидов	Меланома кожи и другие злокачественные опухоли кожи

CDK — циклин-зависимая киназа; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.
[Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 131C:82, 2004.]

ся на хромосоме 9q22.3, является человеческим гомологом гена, контролирующего развитие органов и тканей у мушек *Drosophila* [59]. Патогенез базально-клеточной карциномы при синдроме невоидной базально-клеточной карциномы укладывается в гипотезу «два удара» при семейной форме ретинобластомы (*см.* главу 7). Дети с синдромом невоидной базально-клеточной карциномы рождаются с зародышевой мутацией в одном из аллелей гена *PTCH*. Второй нормальный аллель инактивируется в опухоли случайно приобретенной мутацией или мутагенами (например, при УФ-облучении).

Ген *PTCH* кодирует рецептор белковых продуктов гена *SHH* (Sonic Hedgehog), члена семейства Hedgehog (HH), которые управляют процессом эмбрионального развития [60]. Сигнальный путь Hedgehog также играет определенную роль в образовании волосяных фолликулов и развитии волоса [5]. Белок PTCH образует рецепторный комплекс с другим трансмембранным белком Smoothened (SMO). При отсутствии лиганда SHH PTCH инактивирует SMO и отстраняет его от участия в передаче нисходящего сигнала. Связывание SHH с PTCH подавляет SMO, что приводит к повышенной регуляции генов семейства Hedgehog посредством сигнального каскада, который включает фактор транскрипции GLI1 (рис. 25.16). Эксперименты на мышах показали, что животные с дефектами сигнального пути PTCH с повышенной экспрессией GLI1

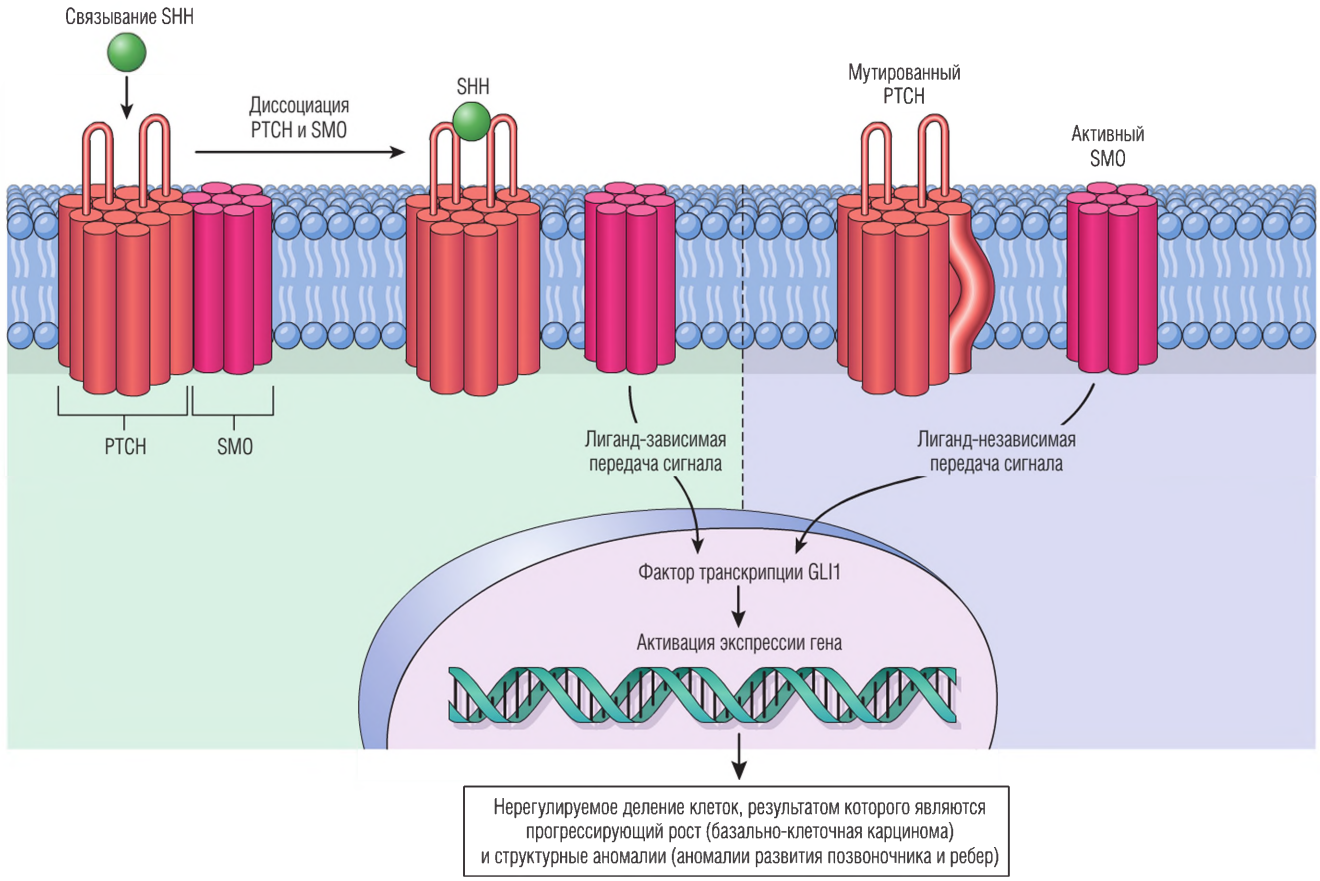


РИС. 25.16 Неизмененный (*слева*) и онкогенный (*справа*) сигнальный путь Hedgehog. Обычно PTCH и SMO образуют рецепторный комплекс, который связывает Sonic Hedgehog (SHH). При отсутствии лиганда SHH PTCH блокирует работу SMO. После связывания SHH и PTCH SMO высвобождается для внедрения в сигнальный каскад, в результате происходит активация GLI1 и других факторов транскрипции. Мутации *PTCH* и реже *SMO* приводят к тому, что для активации SMO больше не нужно связывание с лигандом, в результате развивается синдром невоидной базально-клеточной карциномы.

страдают от опухолей кожи, напоминающих базально-клеточную карциному [61, 62]. При синдроме невоидной базально-клеточной карциномы отсутствие *PTCH* приводит к активации SMO и развитию базально-клеточной карциномы.

Мутации генов, входящих в состав сигнального пути PTCH, также играют важную роль в развитии спорадической базально-клеточной карциномы. Как известно, в новообразованиях кожи определяются инактивация гена *PTCH* и активирующие мутации *SMO* [63]. Мутации *PTCH* обнаруживаются в ≈ 30% случаев спорадических базально-клеточных карцином, из которых 30–35% имеют мутации (замена C → T), характерные для повреждения УФ-лучами. Мутации *p53* встречаются в 40–60% случаев базально-клеточной карциномы, из них 60% имеют признаки повреждения в результате воздействия УФ-лучей [64]. Пигментная ксеродерма, будучи проявлением нарушения репарации ДНК, представляет собой яркий пример взаимосвязи между степенью инсоляции и дефектами генов *PTCH* и *p53* [65]. При пигментной ксеродерме частота мутаций этих генов составляет 90 и 40% соответственно, и большинство из этих опухолей имеют признаки воздействия УФ-лучей.

Опухоли дермы

Дерма состоит из различных элементов: гладкомышечных волокон, перицитов, фибробластов, нервной ткани и эндотелиальных клеток. Новообразования с дифференцировкой из всех этих тканей встречаются не только в коже, но также в мягких тканях и внутренних органах. В этом разделе мы обсудим две типичные первичные опухоли дермы — одну доброкачественную и одну злокачественную.

ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА

Фиброзная гистиоцитома относится к гетерогенной группе морфологически и гистогенетически доброкачественных образований дермы неясного происхождения. Эти опухоли обычно наблюдаются у взрослых и часто локализуются на нижних конечностях у женщин молодого и среднего возраста. Клинически эти опухоли неактивны.

Внешне фиброзная гистиоцитома представляет собой твердые папулы от желто-коричневого до коричневого цвета (рис. 25.17A). Образования могут быть как бессимптомными, так и болезненными, могут со

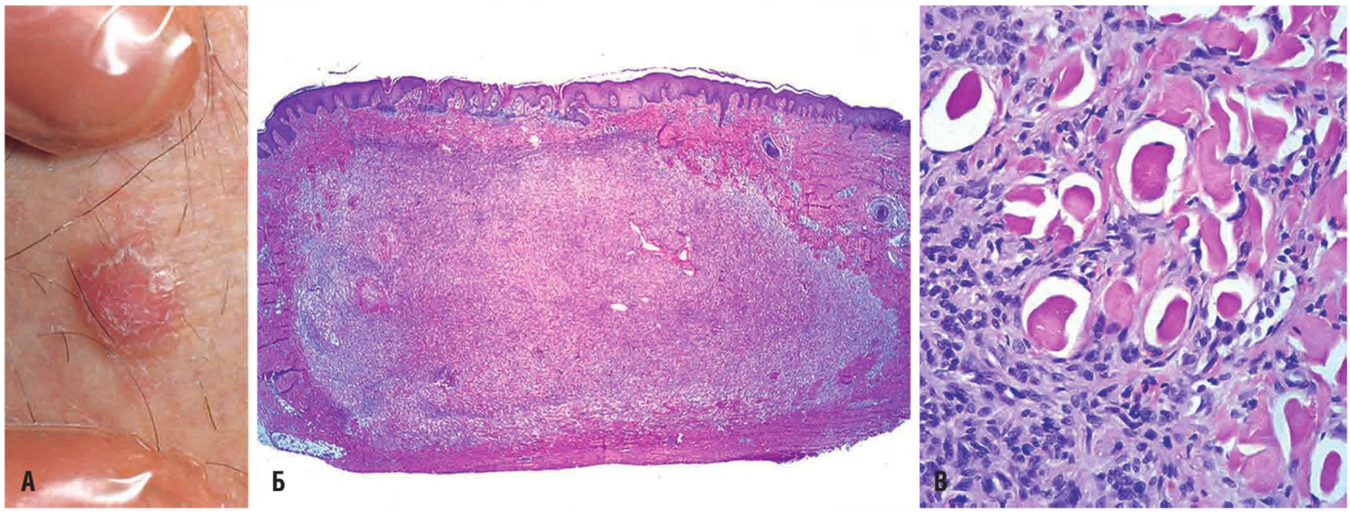


РИС. 25.17 Фиброзная гистиоцитома. **(А)** Плотная желто-коричневая папула на нижней конечности. **(Б)** Образована в результате локальной пролиферации в толще дермы веретенообразных клеток, проявляющих себя доброкачественными. **(В)** Обратите внимание на характерную эпидермальную гиперплазию и расположение фибробластов преимущественно вокруг отдельных пучков коллагена.

временем немного увеличиваться или уменьшаться в размере. Большинство из них не превышают 1 см в диаметре, но в случае интенсивного роста могут достигать нескольких сантиметров. Через некоторое время часто становятся плоскими. Особенность фиброзных гистиоцитом — появление углубления в центре при сдавлении с боков, что может помочь в дифференциальной диагностике с узловыми меланомами, которые при сдавлении с боков пролабируют.

Причина развития фиброзных гистиоцитом неизвестна. В анамнезе часто фигурируют данные о предшествующей травме, вызвавшей патологический ответ на повреждение и воспаление [66], возможно сходный с повышенным накоплением измененного коллагена в гипертрофированных рубцах и келоидах. Эти опухоли содержат специализированные дендроциты дермы, экспрессирующие фактор XIIIa.

Морфология. Наиболее распространенным видом фиброзной гистиоцитомы является *дерматофиброма*. Эти опухоли образованы доброкачественными веретенообразными клетками, формирующими четко различимые неинкапсулированные скопления в средних слоях дермы (*см.* рис. 25.17Б, В). Иногда веретенообразные клетки инфильтрируют подкожно-жировую клетчатку. Часто обнаруживают особую форму гиперплазии вышележащего эпидермиса, которая характеризуется удлинением гиперпигментированных эпидермальных гребней (*псевдоэпителиальный компонент*). Отмечаются многочисленные гистологические типы, например опухоли, богатые клетками, и опухоли с участками экстравазации крови и отложениями гемосидерина (аневризмальные).

ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА

Выбухающая дерматофибросаркома представляет собой высокодифференцированную первичную фибросаркому кожи. Эта опухоль характеризуется медленным ростом и, хотя обладает выраженным местным инвазивным потенциалом и склонна к рецидивированию, метастазирует редко. Клинически новообразования выглядят как плотные, солидные узлы, локализующиеся преимущественно на туловище. Часто опухоли имеют вид выбухающих над кожей плотных узлов с инфильтрацией подкожной клетчатки, которые иногда изъязвляются.

Морфология. При микроскопическом исследовании выбухающая дерматофибросаркома клеточная, содержит радиально расположенные фибробласты, которые формируют ритмично повторяющиеся структуры в виде завихрений, пучков, идущих в различных направлениях. Митозы наблюдаются редко. В отличие от дерматофибромы слой покровного эпителия истончен. Часто происходит инвазия в глубь дермы с распространением в подкожно-жировую клетчатку, которая приобретает характерный вид (рис. 25.18Б, В). Эти опухоли могут распространяться в подкожно-жировой клетчатке до фиброзных перегородок, поэтому с целью предотвращения местного рецидива необходимо как можно более широкое иссечение окружающих опухоль тканей при операции.

Патогенез. Молекулярной особенностью выбухающей дерматофибросаркомы является сбалансированная транслокация генов, кодирующих коллаген 1A1 (*COL1A1*) и тромбоцитарный фактор роста β (PDGF-β). Это происходит в результате юкстапозиции последовательности промотора COL1A1 и кодирующего участка PDGF-β, что, в свою очередь, ведет к повышенной экспрессии и секреции PDGF-β, который способствует дифференцировке клеток по аутокринному механизму [67, 68]. Такие изменения генов все чаще определяются при самых различных опухолях, включая карциномы [69]. Стандартом лечения является широкое локальное иссечение опухоли, а в случае невозможности хирургического вмешательства применяют таргетный препарат — ингибитор тиразинкиназы иматиниб. Он ингибирует рецептор PDGF-β, обладая вы-

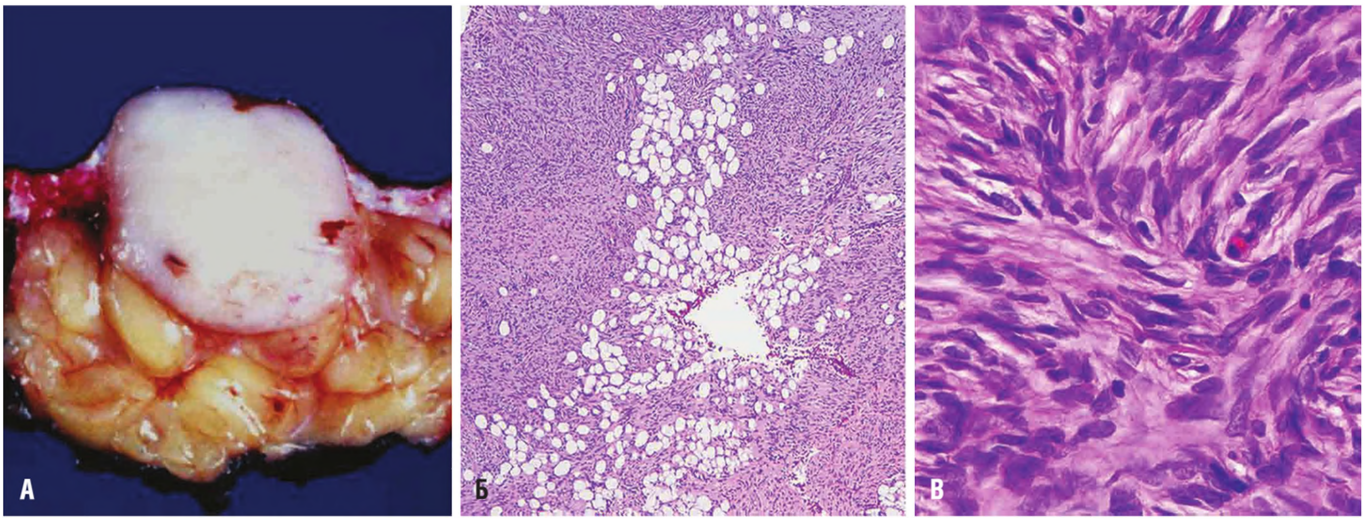


РИС. 25.18 Выбухающая дерматофибросаркома. **(А)** Опухоль обычно представляет собой узловое образование телесного или красноватого цвета с признаками склеротических изменений на разрезе. **(Б, В)** Гистологически определяется характерное расположение опухолевых клеток в виде ритмично повторяющихся структур. Опухоль часто инфильтрирует подкожно-жировую клетчатку, которая приобретает вид, напоминающий пчелиные соты.

раженной противоопухолевой активностью [70]. Отмена препарата приводит к прогрессированию опухоли даже после длительного лечения, т.е. терапия иматинибом должна быть пожизненной.

Неоплазии из опухолевых клеток, мигрировавших в кожу

Помимо опухолей, которые происходят непосредственно из клеток эпидермиса или дермы, наблюдаются пролиферативные нарушения кожи, вызванные клетками опухолей, которые образуются в других тканях организма и заселяют микросреду кожи. Например, Т-клеточная лимфома кожи и мастоцитоз, которые являются первичными опухолями кожи, но образуются из лимфоцитов и тучных клеток соответственно.

Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА КОЖИ

Т-клеточная лимфома кожи характеризуется множеством лимфопролиферативных нарушений, поражающих кожу (*см.* главу 13) [71]. Выделяют два клинических варианта злокачественной патологии Т-клеток: *грибовидный микоз* (хронический пролиферативный процесс) и *обезглавленный грибовидный микоз* (более агрессивный узловой вариант, сопровождающийся сыпью).

Грибовидный микоз проявляется поражением кожи и может прогрессировать в генерализованную лимфому [72]. У большинства заболевших процесс многие годы не выходит за пределы кожи. Только в некоторых случаях происходит быстрая системная диссеминация, которая возможна в любом возрасте, но чаще наблюдается у людей старше 40 лет.

При грибовидном микозе обычно поражается туловище — появляются шелушащиеся красно-коричневые *пятнышки*, приподнятые шелушащиеся *бляшки*, которые даже могут быть приняты за псориаз, и грибовидные *узлы*. Прогноз зависит от площади поражения тела и времени прогрессирования из пятнышка в бляшку, а затем в узел. Поражения, подобные экзематозному дерматиту (пятнышки), характерны для ранних стадий заболевания, когда еще нет явных признаков поражения внутренних органов или лимфоузлов. На следующей стадии развития заболевания появляются приподнятые, плотные, с неровными контурами эритематозные бляшки. Появление множественных крупных (≥ 10 см в диаметре) красно-коричневых узлов коррелирует с системным распространением. Бляшки и узлы иногда могут изъязвляться (рис. 25.19А). В конечном итоге пораженными оказываются разные части тела: туловище, конечности, лицо, волосистая область головы. У некоторых больных появление в крови злокачественных Т-лимфоцитов сопровождается диффузной эритемой и шелушением всей поверхности тела (*эритродерма*). Такое состояние известно как *синдром Сезари* (*см.* главу 13).

Опухолевые клетки при Т-клеточной лимфоме кожи являются клонами Т-лимфоцитов CD4+ [2, 73]. Миграция опухолевых Т-лимфоцитов в кожу зависит от экспрессии CLA (*см.* рис. 25.2), а сами лимфоциты могут экспрессировать на своей поверхности аберрантные антигены. Также возможны перестройки гена, кодирующего рецептор клональных Т-лимфоцитов. Выявление этих признаков может помочь в диагностике сложных случаев. На ранних стадиях Т-клеточной лимфомы кожи часто оправданно местное применение стероидов или УФ-облучение, а при распространенном процессе проводят более «агрессивную» системную терапию.

Морфология. Гистологическим признаком грибовидного микоза как варианта Т-клеточной лимфомы кожи является наличие *клеток Сезари–Лютцнера*. Они от-

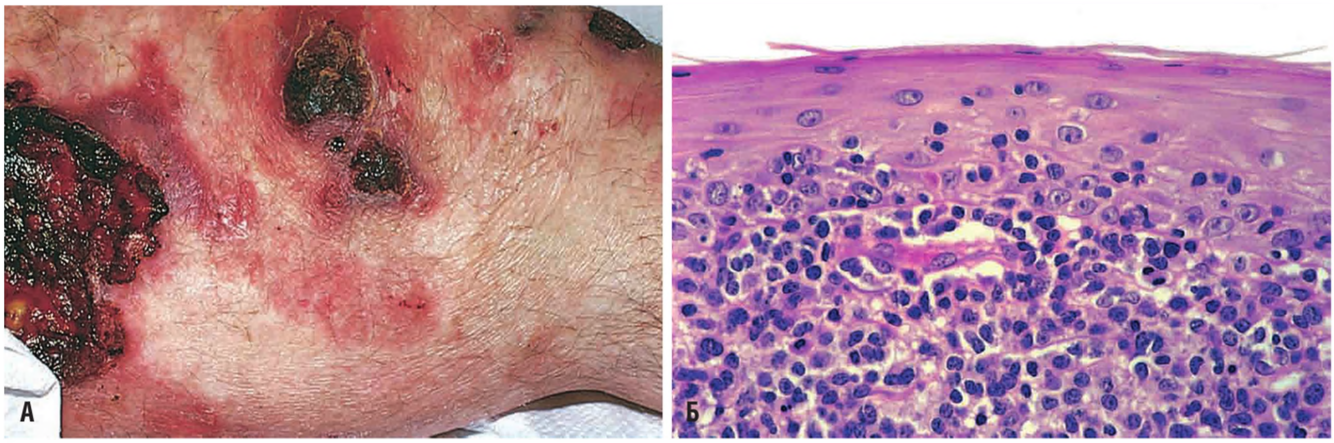


РИС. 25.19 Т-клеточная лимфома кожи. **(А)** Несколько эритематозных, нередко шелушащихся и иногда изъязвляющихся бляшек с нечеткими контурами. **(Б)** При микроскопическом исследовании определяется инфильтрация атипическими лимфоцитами, которая имеет тенденцию к локализации глубже эпидермиса и распространению в его толщу.

носятся к хелперным Т-клеткам CD4+, которые образуют характерные тяжи в поверхностных слоях дермы (*см.* рис. 25.19Б), а единичные клетки или маленькие группы клеток распространяются в толщу эпидермиса (*микроабсцессы Потрие*). Ядерная мембрана этих клеток хорошо выражена, что придает им складчатый вид. Пятнышки и бляшки характеризуются отчетливой инфильтрацией эпидермиса клетками Сезари–Лютцнера (*эпидермотропизмом*), но в более распространенных узловых поражениях злокачественные Т-лимфоциты часто утрачивают эпидермотропизм, врастают вглубь и становятся причиной генерализации процесса.

МАСТОЦИТОЗ

Термином «мастоцитоз» называют группу редких заболеваний, характеризующихся повышенным количеством тучных клеток в коже и иногда в других органах. *Пигментная крапивница* — это локализованный кожный мастоцитоз, который встречается преимущественно у детей и составляет более 50% всех случаев мастоцитоза. При мастоцитозе появляются множественные образования — мастоцитомы (редко наблюдаются одиночные мастоцитомы, возникающие почти сразу после рождения). Около 10% людей, страдающих мастоцитозом, имеют системную форму заболевания с инфильтрацией тучными клетками различных органов. Системный мастоцитоз обычно наблюдается у взрослых, и в отличие от локализованной кожной формы прогноз может быть неблагоприятным.

Патологические изменения при мастоцитозе значительно варьируют. При пигментной крапивнице образования, как правило, множественные и представлены круглыми или овальными красно-коричневыми нешелушащимися папулами и маленькими бляшками. Одиночная мастоцитома состоит из одного или нескольких узлов от розового до желто-коричневого цвета, которые могут зудеть, либо представляет собой пузырь (рис. 25.20А). При системном мастоцитозе кожные проявления, схожие с проявлениями при пигментной крапивнице, сочетаются с инфильтрацией тучными клетками костного мозга, печени, селезенки и лимфоузлов. Многие признаки и симптомы мастоцитоза являются результатом выброса гистамина, гепарина и других веществ при разрушении тучных клеток. *Симптом Дарье* — это локальный отек дермы и эритема (волдырь), возникающие после постукивания по пораженному участку кожи. *Дермографизм* представляет собой зону отека дермы, как после укуса пчелы, который появляется на нормальной коже после локального раздражения остроконечным инструментом. При системной форме заболевания может отмечаться любой из симптомов: зуд и покраснение, спровоцированные приемом определенной пищи, алкоголя, изменением температуры и некоторыми препаратами (морфином, кодеином, ацетилсалициловой кислотой); насморк (*ринорея*); редко — желудочно-кишечное или носовое кровотечение, возможно вызванное антикоагулянтными свойствами гепарина; боль в костях при остеобластических и остеолитических поражениях.

Морфология. Гистологическая картина при пигментной крапивнице или одиночной мастоцитоме варьирует от небольшого увеличения количества тучных клеток, имеющих веретенообразную или звездчатую форму и расположенных вокруг поверхностных сосудов дермы, до крупных скоплений округлых тучных клеток на границе верхней и средней третей дермы (*см.* рис. 25.20Б). Также могут определяться фиброз, отек и единичные эозинофилы. Иногда бывает сложно отличить тучные клетки от лимфоцитов при окрашивании гематоксилином и эозином, поэтому для визуализации тучных клеток необходимо использовать специальные метахромные способы окрашивания (например, толуидиновым синим или по Гимзе) (*см.* рис. 25.20В). Однако даже после такого окрашивания выраженная дегрануляция тучных клеток может препятствовать их распознаванию при световой микроскопии, но эти клетки с легкостью могут быть установлены с помощью иммуногистохимического исследования при выявлении маркеров тучных клеток, в частности триптазы тучных клеток.

Патогенез. Патогенез мастоцитоза во многих случаях включает приобретенные активирующие точечные

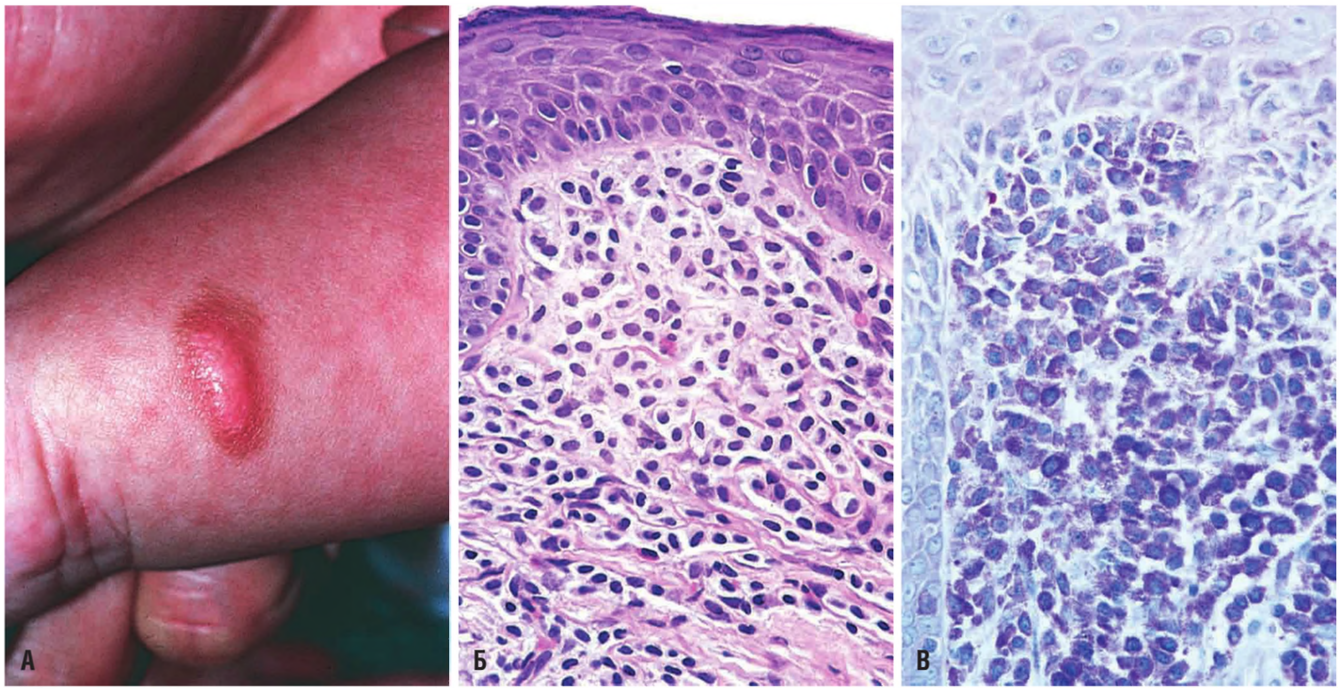


РИС. 25.20 Мастоцитоз. **(А)** Одиночная мастоцитома у ребенка в возрасте 1 года. **(Б)** При рутинном гистологическом исследовании в дерме определяются множественные клетки округлой формы с одинаковыми, центрально расположенными ядрами. **(В)** Окрашивание по Гимзе позволяет выявить метахроматические гранулы (фиолетовый цвет) в цитоплазме клеток.

мутации рецептора тирозинкиназы c-KIT. Последующее повышение активности сигнального пути c-KIT влияет на рост и выживаемость тучных клеток [74, 75]. Знание этиологии данного заболевания легло в основу попыток лечения ингибиторами c-KIT.

Нарушения созревания клеток эпидермиса

Среди многочисленных патологий, при которых нарушается созревание клеток эпидермиса, *ихтиоз* является, возможно, одним из самых необычных. Термин «ихтиоз» происходит от греческого корня *ichthy-*, что означает «рыбий».

Ихтиоз — это группа наследственных заболеваний, ассоциированных с гиперкератозом, которые клинически проявляются образованием на коже чешуек, похожих на чешую рыб (рис. 25.21А). Большинство случаев ихтиоза диагностируют в раннем неонатальном периоде. Также наблюдаются случаи приобретенного (ненаследственного) ихтиоза.

Формы ихтиоза зависят от типа наследования, гистологического строения и клинических проявлений. Выделяют *простой ихтиоз* с аутосомно-доминантным типом наследования, приобретенный *простой ихтиоз*, *врожденную ихтиозоподобную эритродерму* с аутосомно-рецессивным типом наследования, *пластинчатый ихтиоз* с аутосомно-рецессивным типом наследования и *ихтиоз, сцепленный с Х-хромосомой* [76].

Приобретенный *простой ихтиоз* взрослых может ассоциироваться со злокачественными новообразованиями внутренних органов и лимфомами.

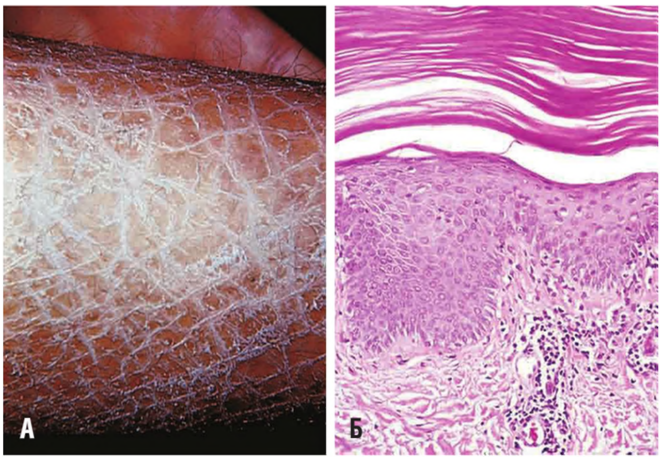


РИС. 25.21 Ихтиоз. **(А)** Кожа покрыта чешуйками, похожими на чешую рыб. **(Б)** Обратите внимание на утолщенный и сжатый роговой слой.

Морфология. Все формы ихтиоза характеризуются потерей нормальной структуры кожи и разрастанием рогового слоя (*см.* рис. 25.21Б). Признаки воспаления обычно минимальны или отсутствуют. При разделении ихтиоза на подклассы учитывают различия в толщине эпидермиса и зернистого слоя, а также внешний вид и распределение поражений.

Патогенез. Основным патологическим звеном при некоторых формах ихтиоза является нарушение десквамации старых слоев эпидермиса. Например, у людей, страдающих ихтиозом, сцепленным с Х-хромосомой, отмечается дефицит стеролсульфатазы — фермента, отвечающего за удаление проадгезивного

холестеринсульфата, секретируемого в межклеточное пространство. Результатом накопления холестеринсульфата является постоянная межклеточная адгезия в роговом слое, препятствующая процессу десквамации.

Острые воспалительные дерматозы

Описаны тысячи видов воспалительных дерматозов. Острое воспаление длится в основном от нескольких дней до нескольких недель и характеризуется воспалительной инфильтрацией (чаще лимфоцитами и макрофагами, чем нейтрофилами), отеком и различной степени повреждениями эпидермиса, сосудов и подкожного слоя. Хроническое воспаление, напротив, длится месяцами или годами и часто ассоциируется с нарушением развития эпидермиса (атрофией либо гиперплазией) или фиброзом дермы. Рассмотренные далее патологии — наиболее распространенные виды воспалительных дерматозов.

КРАПИВНИЦА

Крапивница — частое поражение кожи, характеризующееся локальной дегрануляцией тучных клеток, приводящей к повышению проницаемости микрососудов дермы. Ангионевротический отек похож на крапивницу, но отличается более глубоким отеком как дермы, так и подкожно-жирового слоя.

Крапивница может развиться в любом возрасте, но чаще в 20–40 лет. Кожные проявления варьируют от маленьких зудящих папул до больших отечных бляшек — волдырей (рис. 25.22А). Кожные проявления этого заболевания то появляются, то исчезают в течение нескольких часов (обычно < 24 час), но крапивница может длиться несколько дней или персистировать месяцами.

Очаги могут сливаться с образованием кольцевых, линейных или дугообразных структур. Уртикарные высыпания обычно появляются на участках тела, подвергающихся постоянному раздражению: на туловище, нижних конечностях и ушах. Периодические эпизоды крапивницы могут свидетельствовать о каком-либо заболевании (например, коллагеновой сосудистой болезни, лимфоме Ходжкина), но в большинстве случаев причина остается неустановленной.

Морфология. Гистологические изменения при крапивнице могут быть едва заметными. Обычно определяется легкая поверхностная перивенулярная инфильтрация мононуклеарными клетками и единичными нейтрофилами. Также могут встречаться эозинофилы. Пучки коллагеновых волокон располагаются дальше друг от друга, чем в неизмененной коже, из-за поверхностного отека дермы (*см.* рис. 25.22Б). Повышенная абсорбция отечной жидкости приводит к дилатации поверхностных лимфатических протоков. Изменения в эпидермисе, как правило, отсутствуют.

Патогенез. В большинстве случаев крапивница является результатом антиген-индуцированного выброса вазоактивных медиаторов из гранул тучных клеток при сенсибилизации к IgE. Развитию этой *IgE-зависимой* реакции может предшествовать контакт с различными антигенами (пыльцой, пищей, лекарствами) или укус насекомого (*см.* главу 6). Причиной *IgE-независимой* крапивницы могут стать некоторые вещества (опиаты, определенные антибиотики, кураре и контрастные вещества), напрямую вызывающие дегрануляцию тучных клеток. Другой причиной IgE-независимой крапивницы является воздействие химических соединений, например ацетилсалициловой кислоты, которая подавляет синтез простагландинов из арахидоновой кислоты.

Комплемент-индуцированную крапивницу считают наследственной формой ангионевротического отека (*см.* главу 6). Она вызвана наследственным дефицитом ингибитора системы комплемента С1, следствием которого являются бесконтрольная активация ранних компонентов системы комплемента и образование вазоактивных медиаторов [77].

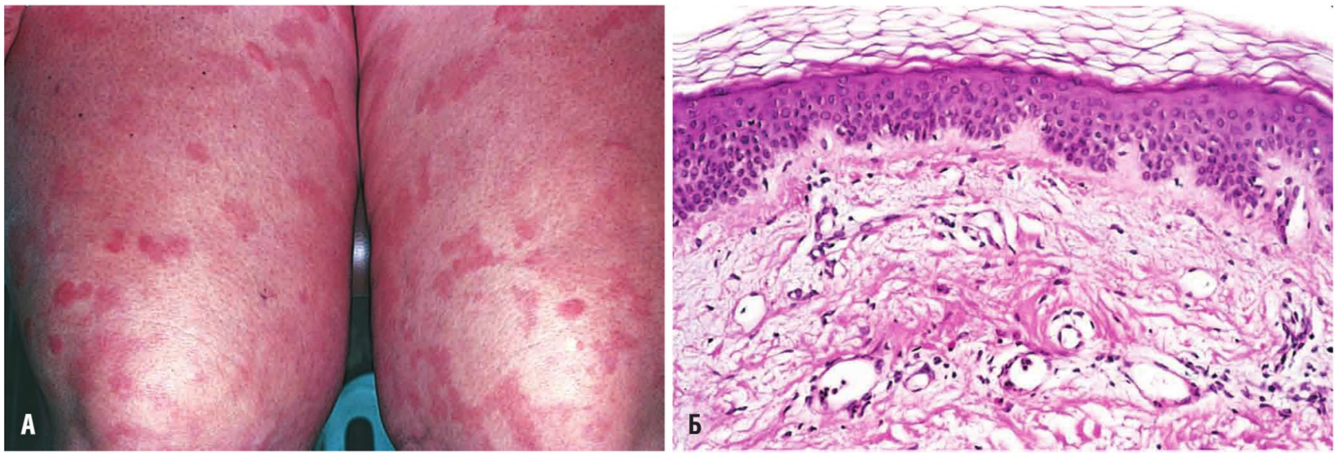


РИС. 25.22 Крапивница. **(А)** Характерные эритематозные отечные бляшки преимущественно округлой формы. **(Б)** При гистологическом исследовании отмечается поверхностный отек дермы, в результате которого образуются промежутки между пучками коллагена и расширяются лимфатические и кровеносные сосуды; эпителий не изменен.

ЭКЗЕМАТОЗНЫЙ ДЕРМАТИТ

Экзема в переводе с греческого означает «вскипаю» и образно описывает экзематозный дерматит. Для всех форм экзематозного дерматита в острой стадии характерно появление красных, папуловезикулезных, мокнущих и покрытых струпом образований, которые при длительном существовании трансформируются в отдельные приподнятые бляшки вследствие реактивного акантоза и гиперкератоза (рис. 25.23). В зависимости от провоцирующих факторов экзематозный дерматит подразделяют на: (1) аллергический контактный дерматит; (2) атопический дерматит; (3) лекарственный дерматит; (4) фотодерматит; (5) первичный дерматит раздражения.

Ярким примером острого экзематозного дерматита является реакция на внешние антигены, например ядовитый плющ (*Rhus toxicodendron*). Появляются зудящие, отечные, мокнущие пузыри различного размера (*везикулы* и *буллы*) (рис. 25.24А). Нередко присоединяется вторичная бактериальная инфекция и образуются желтые струпы (*импетигизация*). Со временем бляшки подсыхают (перестают мокнуть или трансформироваться в везикулы) и начинают прогрессивно увеличиваться (*гиперкератоз*) по мере утолщения эпидермиса (*акантоз*). Существуют внешние и внутренние причины развития экзематозного дерматита: контакт с внешним антигеном (например, ядовитым плющом) или реакция на эндогенный антиген (например, продукты питания или лекарственное средство).

Лечение экзематозного дерматита включает поиск триггерного вещества. Для местного применения можно использовать стероиды, т.к. они неспецифическим образом блокируют воспалительный ответ. Такая терапия является паллиативной, т.е. не приводит к излечению, но помогает купировать обострение заболевания, которое может перейти в хроническую форму при отсутствии лечения.

Морфология. Острый экзематозный дерматит проявляется *спонгиозом*, поэтому синонимом экзематозного дерматита в острой стадии при гистологическом исследовании является термин «спонгиозный дерматит». Отек при спонгиозе, в отличие от крапивницы, ограничен поверхностным слоем дермы и распространяется в межклеточное пространство эпидермиса, раздвигая кератиноциты, особенно в шиповатом слое. Механическое разъединение межклеточных контактов (десмосом) и клеточных мембран при нарастающем накоплении межклеточной жидкости может привести к образованию внутриэпидермальных везикул (*см.* рис. 25.24Б).

На ранних стадиях экзематозного дерматита наблюдается поверхностная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, ассоциированная с отеком сосочков дермы и дегрануляцией тучных клеток. Характер и состав данного инфильтрата может быть ключом к другому заболеванию внутренних органов. Например, эк-

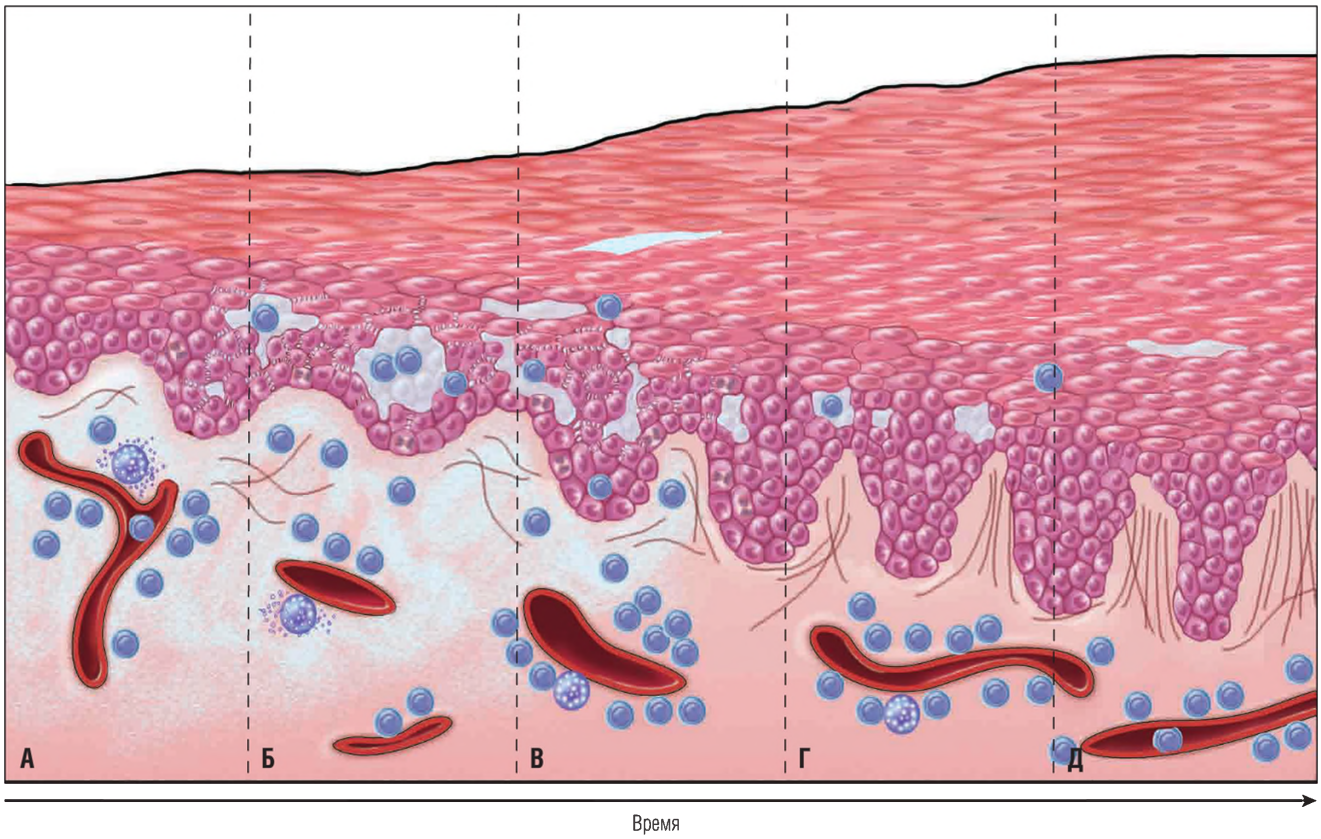


РИС. 25.23 Стадии развития экзематозного дерматита. **(А)** Начальный отек дермы и периваскулярная инфильтрация клетками воспаления сменяются через 24–48 час межклеточным отеком эпидермиса и образованием микровезикул **(Б)**. **(В)** Выраженное шелушение, включая паракератоз, определяется наряду с прогрессирующим акантозом **(Г)** и гиперкератозом **(Д)** при переходе экзематозного дерматита в хроническую форму.

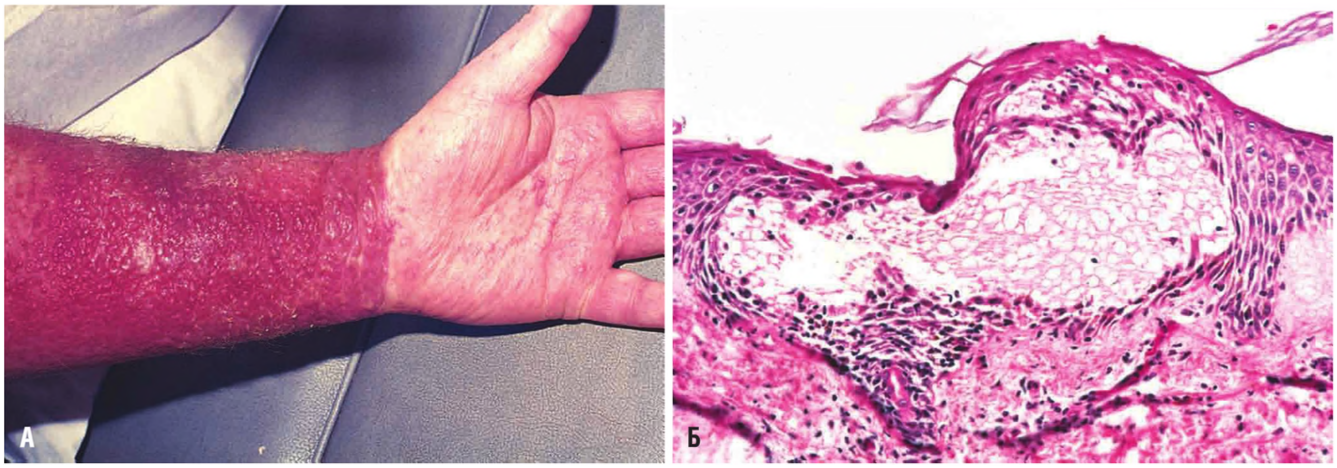


РИС. 25.24 Экзематозный дерматит. **(А)** Острый аллергический контактный дерматит с множественными везикулами на гиперемированной поверхности кожи (в данном случае вызван контактом с частицами стирального порошка на одежде). **(Б)** При гистологическом исследовании определяется межклеточный отек эпидермиса с формирующимися мелкими внутриэпидермальными везикулами.

зематозный дерматит, появившийся на фоне приема лекарственного вещества, характеризуется наличием лимфоцитарного инфильтрата, часто содержащего эозинофилы, вокруг как глубоких, так и поверхностных сосудов дермы. Напротив, при экзематозном дерматите, возникающем при контакте с антигеном, воспалительная реакция развивается преимущественно в поверхностном слое дермы.

Патогенез. Хорошо изучен патогенез экзематозного дерматита, возникающего при контакте с внешними антигенами (например, ядовитым плющом). Сначала антигены на поверхности эпидермиса захватываются дендритными клетками Лангерганса, которые затем мигрируют по лимфатическим сосудам дермы к лимфатическим узлам. Здесь происходит презентация антигенов, подвергшихся процессингу в дендритных клетках Лангерганса, интактным Т-лимфоцитам CD4+, которые активируются и трансформируются в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти (*см.* главу 6). При повторной встрече с антигеном Т-клетки памяти мигрируют в область локализации антигена в коже, где происходят их адгезия к стенке посткапиллярных венул, экстравазация в ткани и высвобождение цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют многочисленные клетки воспаления, характерные для экзематозного дерматита. Этот процесс запускается в течение 24 час и проявляется первичной эритемой и зудом (острая спонгиозная фаза кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа) [2].

Поскольку дендритные клетки Лангерганса играют главную роль в патогенезе контактного дерматита, то факторы, воздействующие на функцию этих клеток, инициируют развитие воспаления. Длительное воздействие УФ-лучей губительно для дендритных клеток Лангерганса и может нарушать процесс распознавания чужеродных антигенов [78]. К другим факторам, оказывающим воздействие на функцию дендритных клеток Лангерганса, относятся нейропептиды, высвобождаемые из нервных окончаний, находящихся рядом с этими клетками [79].

МУЛЬТИФОРМНАЯ ЭРИТЕМА

Мультиформная эритема — редкое заболевание, представляющее собой реакцию гиперчувствительности в ответ на определенные инфекции и лекарственные средства и, как правило, купирующееся самостоятельно. Развитие мультиформной эритемы возможно в любом возрасте и ассоциируется с: (1) инфекциями (например, герпесом, микоплазменными инфекциями, гистоплазмозом, кокцидиомикозом, брюшным тифом, лепрой); (2) определенными препаратами (сульфаниламидами, пенициллином, барбитуратами, салицилатами, формалином, антималярийными средствами); (3) злокачественными новообразованиями (карциномами и лимфомами); (4) коллагеновыми сосудистыми болезнями (системной красной волчанкой, дерматомиозитом, узелковым полиартритом) [80].

У больных наблюдаются различные образования: макулы, папулы, везикулы и буллы, а также характерные мишеневидные образования с бледным везикулезным либо некротизированным центром (рис. 25.25А). Поражаются разные участки тела. Следует отметить частую симметричность поражений конечностей. Тяжелую, с выраженными симптомами форму заболевания, которая чаще наблюдается у детей, называют *синдромом Стивенса–Джонсона*.

Эрозиями и геморрагическими корками покрываются, как правило, слизистые оболочки губ и полости рта, могут поражаться и конъюнктива, уретра, половые органы и перианальная зона. При присоединении вторичной инфекции в пораженных участках из-за нарушения целостности кожного покрова может развиться такое жизнеугрожающее состояние, как сепсис.

Другая форма заболевания — *токсический эпидермальный некролиз* — проявляется диффузным некрозом и десквамацией эпителия кожи и слизистых оболочек, что напоминает клиническую картину обширного ожога, при котором основными клиническими проявлениями являются инфицирование и обезвоживание [81].

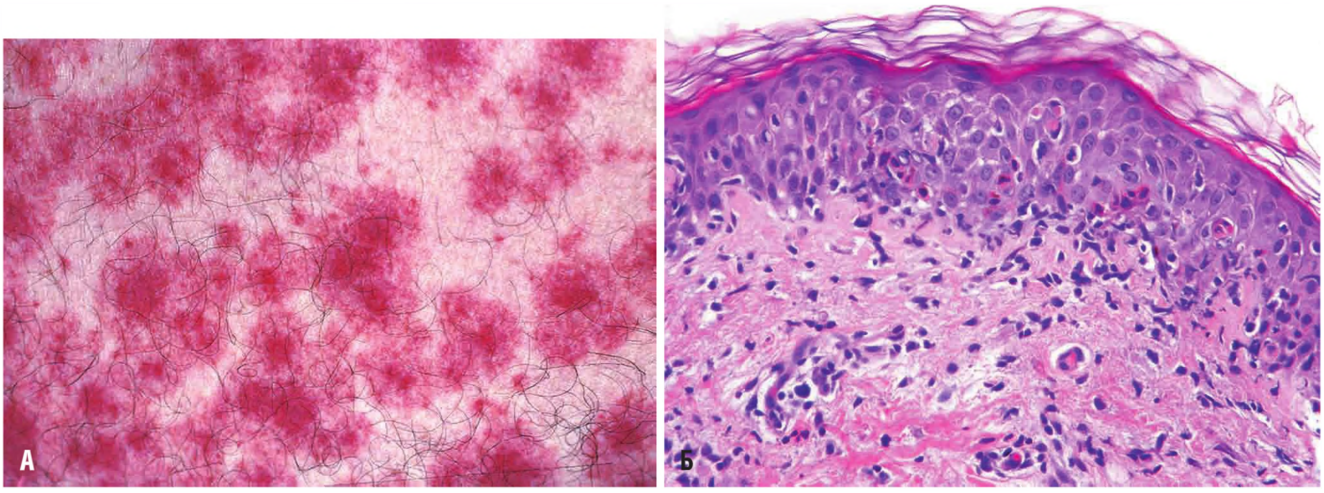


РИС. 25.25 Мультиформная эритема. **(А)** Характерные мишеневидные поражения кожи. **(Б)** Начальные изменения характеризуются лимфоцитарной инфильтрацией вдоль дермоэпидермального соединения, где в кератиноцитах базального слоя начинают образовываться вакуоли. Со временем подвергшиеся некрозу или апоптозу кератиноциты скапливаются в вышележащих слоях эпителия.

Морфология. При гистологическом исследовании начальные проявления представлены поверхностной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, ассоциированной с отеком дермы и скоплением вдоль дермоэпидермального соединения лимфоцитов, тесно прилегающих к разрушающимся и некротическим кератиноцитам (*ограниченный дерматит*) (*см.* рис. 25.25Б). Со временем лимфоциты мигрируют в эпидермис и появляются отдельные и сливные зоны некроза эпидермиса с сопутствующим образованием пузырей. При десквамации эпидермиса появляются поверхностные эрозии. Характерны *мишеневидные образования* с зоной центрального некроза, окруженной венчиком перивенулярного воспаления (*см.* рис. 25.25А).

Патогенез. Мультиформная эритема по ряду признаков похожа на другие состояния, обусловленные иммуноопосредованным повреждением эпидермальных клеток, такие как болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение кожного аллотрансплантата и фиксированная лекарственная эритема [82]. При каждом из этих заболеваний эпителиальные клетки погибают от действия цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, тропных к коже (CLA+). При мультиформной эритеме эти Т-клетки локализуются преимущественно в центре поражения, в то время как хелперные Т-клетки CD4+ и дендритные клетки Лангерганса чаще определяются в приподнятой эритематозной периферийной зоне. Какие-либо определенные антигены эпидермиса, которые при мультиформной эритеме могут быть распознаны цитотоксическими Т-лимфоцитами, неизвестны, но есть доказательства того, что клетки базального слоя, расположенные на эпидермальных гребнях, могут избирательно подвергаться апоптозу [83].

Хронические воспалительные дерматозы

К данной группе заболеваний относятся воспалительные поражения кожи, которые могут персистировать в течение многих месяцев и даже лет. Поверхность кожи при хронических воспалительных дерматозах в результате чрезмерного или аномального шелушения и лихенизации становится грубой. Однако не все образования с шелушением имеют воспалительный генез. Например, при наследственном ихтиозе (*см.* ранее) причиной чрезмерного шелушения является нарушение процесса десквамации.

ПСОРИАЗ

Псориаз — это хронический воспалительный дерматоз, которым страдают 1–2% жителей США. Это заболевание может развиваться в любом возрасте. При псориазе иногда наблюдаются артрит, миопатия, энтеропатия, заболевание межпозвоночных суставов или СПИД. Псориатический артрит может иметь мягкое течение или приводить к развитию грубых деформаций, напоминающих суставные изменения при ревматоидном артрите.

При псориазе чаще поражается кожа локтевых сгибов, коленей, волосистой части головы, поясничнокрестцовой области, межъягодичной складки и головки полового члена. Типичное псориатическое поражение представляет собой бляшку розового цвета разных оттенков с четкими контурами, покрытую легко отрывающимися серебристо-белыми чешуйками (рис. 25.26А). В некоторых случаях кожные проявления имеют кольцевидную, линейную, спиралевидную или извилистую конфигурацию. Псориаз является одной из причин диффузной эритемы и шелушения всего тела (*эритродермии*). Изменения ногтей встречаются в 30% случаев псориаза и характеризуются желтокоричневым цветом (напоминающим масляное пятно), мелкими углублениями, отделением ногтевой пластинки от ногтевого ложа (*онихолизисом*), утолщением и крошением ногтя. При редком *пустулезном псориазе* множественные маленькие пустулы образуют эритематозные бляшки. Эта форма псориаза может быть как доброкачественной и локализованной (верхние и ниж-

РИС. 25.26 Клиническая эволюция псориаза. **(А)** Образование пустул и эритемы на ранней стадии заболевания (*слева*). В хронической стадии на фоне эритемы отмечается характерное серебристо-белое шелушение (*справа*). **(Б)** При гистологическом исследовании выявляются выраженная эпидермальная гиперплазия, паракератотическое шелушение и нейтрофильная инфильтрация поверхностных слоев эпидермиса.

ние конечности), так и генерализованной и опасной для жизни, с возникающими лихорадкой, лейкоцитозом, артралгией, диффузными пустулами кожи и слизистых оболочек, вторичной инфекцией и электролитными нарушениями [84].

Морфология. Псориатические поражения имеют характерную гистологическую картину. Результат интенсивной регенерации клеток эпидермиса — выраженное утолщение эпидермиса (*акантоз*) с удлинением эпидермальных гребней (*см.* рис. 25.26Б). Хорошо видны фигуры митоза над базальным слоем клеток, где митотическая активность наблюдается в неизмененной коже. Зернистый слой истончен или отсутствует, видны выраженные роговые наслоения. Типичными для псориатических бляшек являются утончение той части эпидермального слоя клеток, которая покрывает верхушки сосочков дермы (*супрапапиллярные пластинки*), а также расширение и извитость кровеносных сосудов, проходящих в толще сосочков. Аномальная близость сосудов в сосочках дермы к вышележащим роговым наслоениям объясняет характерный клинический феномен «кровяной росы» при соскабливании чешуйки с бляшки (*симптом Ауспитца*). Нейтрофилы образуют небольшие скопления в слегка отечных участках поверхностных слоев эпидермиса (*спонгиоформные пустулы*) и в паракератотически измененном роговом слое (*микроабсцессы Манро*). При пустулезном псориазе более крупные скопления нейтрофилов, напоминающие абсцесс, определяются сразу под роговым слоем.

Патогенез. Патогенез псориаза представляет собой многофакторный процесс с акцентом на генетические и средовые факторы. Наблюдается четкая взаимосвязь между псориазом и HLA-C, особенно с аллелем *HLA-Cw*0602*. 65–70% людей, страдающих псориазом, являются носителями этого аллеля. Гомозиготы по аллелю *HLA-Cw*0602* имеют в 2,5 раза больший риск развития псориаза, чем гетерозиготы. Тем не менее только у 10% носителей аллеля *HLA-Cw*0602* развивается псориаз, указывая на то, что восприимчивость к заболеванию определяют и другие факторы [85]. Сенсибилизированные популяции T_H1- и T_H17-клеток CD4+ и активированные эффекторные Т-клетки CD8+ мигрируют в кожу и накапливаются в эпидермисе. Ключевые антигены остаются незамеченными. Тропность Т-клеток к коже формирует аномальную микросреду за счет выброса цитокинов и факторов роста, инициирующих пролиферацию кератиноцитов, что определяет появление характерных кожных поражений. Взаимодействия между Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+, дендритными клетками и кератиноцитами приводят к выбросу большого количества цитокинов IL-12, IL-17, вырабатываемых преимущественно T_H1- и T_H17-клетками, а также INF-γ и TNF [2]. Лимфоциты также продуцируют факторы роста, направленные на кератиноциты. Псориатические поражения у предрасположенных к псориазу лиц могут появиться даже вследствие небольшой травмы (*феномен Кебнера*). Есть много доказательств того, что TNF является главным медиатором в патогенезе псориаза и ревматоидного артрита. В настоящее время широко применяют терапию анти-TNF.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

Себорейный дерматит — более частое, чем псориаз, заболевание (себорейным дерматитом болеют от 1 до 3% всего населения) [84]. К распространенным локализациям относятся участки с повышенным содержанием сальных желез: волосистая часть головы, область лба (в особенности переносица), наружный слуховой проход, заушная область, носогубные складки и область грудины. Однако следует отметить, что себорейный дерматит не является заболеванием сальных желез. Кожные изменения представлены макулезными и папулезными элементами на эритематозно-желтом, часто жирном и блестящем фоне, обычно с выраженным шелушением и струпообразованием. Также могут быть трещины, особенно в заушных областях. Другим частым клиническим симптомом себорейного дерматита волосистой части головы является наличие перхоти. При себорейном дерматите у новорожденных

поражения на голове младенца похожи на шапочку и могут быть одним из симптомов *болезни Лейнера*, при которой генерализованная форма себорейного дерматита сочетается с диареей и задержкой общего развития. Тяжелая, трудно поддающаяся лечению форма себорейного дерматита наблюдается у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с низким уровнем Т-лимфоцитов CD4+ [86].

Морфология. Изменения при себорейном дерматите имеют общие гистологические признаки с острым экзематозным дерматитом и с псориазом и характеризуются наличием жидкостного компонента на ранних стадиях болезни и развитием акантоза на более поздних стадиях. Обычно при паракератозе в области устья волосяного фолликула наблюдаются отек и скопление нейтрофилов. Поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат обычно представлен сочетанием лимфоцитов и нейтрофилов. При ВИЧ-инфекции также могут определяться кератиноциты, подвергшиеся апоптозу, и плазматические клетки.

Патогенез. Этиология себорейного дерматита неизвестна. Однако клинические исследования кетоконазола (противогрибкового средства) показали, что липофильный гриб *M. furfur*, возбудитель разноцветного лишая, также обнаруживается в некоторых случаях себорейного дерматита [87]. Значимость секрета сальных желез подтверждается клиническими исследованиями пациентов с болезнью Паркинсона, у которых обычно выявляется избыточное салообразование на фоне дефицита допамина и наблюдается высокая заболеваемость себорейным дерматитом [88]. Однако уже после однократного приема леводопы уменьшаются жирный блеск и другие симптомы себорейного дерматита. Подобная связь не прослеживается при других заболеваниях кожи, ассоциированных с повышенным салообразованием, например при акне (*см.* далее), следовательно, активность сальных желез не является единственной причиной или ключевым фактором в патогенезе себорейного дерматита.

ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

Плоский лишай поражает кожу и слизистые оболочки. Кожные изменения представлены зудящими, фиолетовыми, уплощенными папулами, которые могут сливаться с образованием бляшек. Папулы характеризуются наличием *стрий Уикхема* (рис. 25.27А), которые являются результатом гипергранулеза. У лиц с выраженной пигментацией кожи кожные проявления могут иметь темно-коричневый цвет за счет выхода меланина в дерму при разрушении базального слоя клеток. Кожные высыпания симметрично располагаются на теле, особенно на коже конечностей (часто в области запястий и локтей), и на головке полового члена. Поражения слизистой оболочки полости рта в 70% случаев представляют собой белые сетчатые участки. Как и псориаз, плоский лишай может ассоциироваться с *феноменом Кебнера* [91].

Симптомы, как правило, купируются самостоятельно и исчезают через 1–2 года после появления, часто оставляя на коже поствоспалительную гиперпигментацию. При поражении полости рта симптомы могут сохраняться в течение многих лет. Было замечено, что плоскоклеточная карцинома слизистых оболочек возникает на месте хронического плоского лишая, но прямой патогенетической связи не выявлено [89, 90].

Морфология. Гистологически плоский лишай характеризуется наличием обширного лимфоцитарного инфильтрата в области дермоэпидермального соединения, напоминая изменения при ограниченном дерматите (*см.* рис. 25.27Б). Лимфоциты тесно связаны с кератиноцитами базального слоя, которые характеризуются дегенерацией, некрозом и соответствуют по размеру и форме более зрелым клеткам шиповатого слоя (*чешуйчатая метаплазия*).

Результатом разрушающего действия лимфоцитарной инфильтрации является изменение нормальной волнообразной линии дермоэпидермального соединения на более угловатый зигзагообразный контур (зубчики пилы). Безъядерные (некротические) клетки базального слоя могут инкорпорироваться в воспаленной

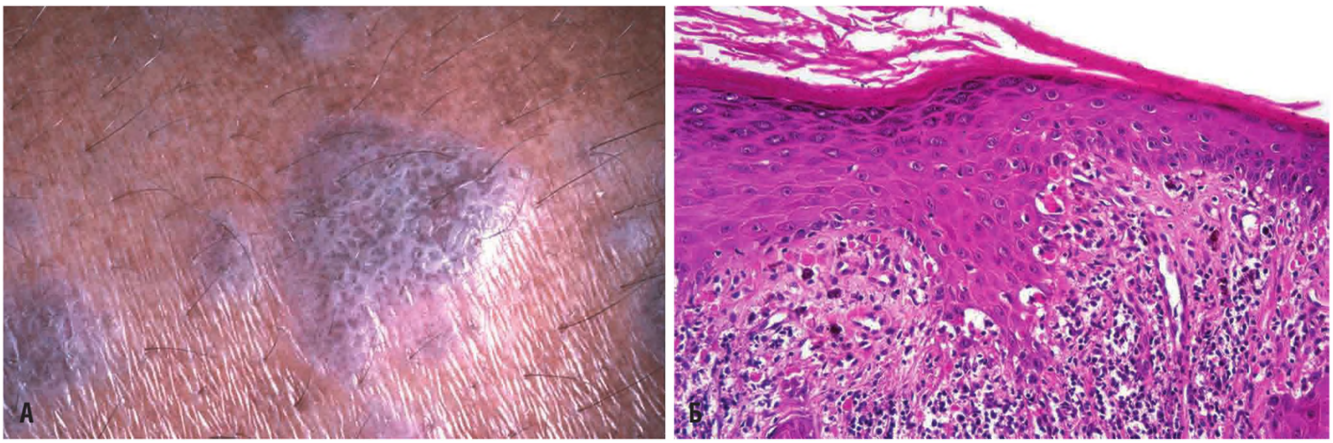


РИС. 25.27 Плоский лишай. **(А)** Плоская розово-фиолетовая папула полигональной формы с белым кружевным рисунком (стрии Уикхема). **(Б)** Исследование биопсийных образцов позволяет выявить лимфоцитарную инфильтрацию вдоль дермоэпидермального соединения, гиперкератоз, гипергранулез и остроконечные эпидермальные гребни (зубчики пилы) как результат хронической травматизации базального слоя.

сосочковой части дермы (*коллоидные тельца*, или *тельца Сиватта*). Эти характерные для плоского лишая тельца также могут определяться при хронических дерматозах, при которых происходит разрушение кератиноцитов базального слоя. Несмотря на то что кожные изменения при плоском лишае имеют общие черты с изменениями при мультиформной эритеме, плоский лишай отличается эпидермальной гиперплазией (реже атрофией) и утолщением зернистого и шиповатого слоев клеток (гипергранулезом и гиперкератозом соответственно). Плоский лишай, поражающий преимущественно эпителий волосяных фолликулов, называют *фолликулярным красным плоским лишаем*.

Патогенез. Патогенез плоского лишая неизвестен. Возможно, что экспрессия измененных антигенов на уровне базального слоя клеток и дермоэпидермального соединения вызывает иммунный ответ цитотоксических Т-клеток CD8+ (CLA+). Это подтверждается характерными для данного заболевания инфильтрацией Т-лимфоцитами и гиперплазией дендритных клеток Лангерганса [92].

Буллезные дерматозы

Везикулы и буллы (пузыри) встречаются при различных заболеваниях, например герпетической инфекции, остром экзематозном дерматите, мультиформной эритеме, термических ожогах. Однако существует ряд заболеваний, при которых наличие пузырей — главное проявление и отличительный признак. *Буллезные дерматозы* — весьма опасные заболевания, в некоторых случаях приводят к летальному исходу, если не было соответствующего лечения. Пузыри образуются в разных слоях кожи (рис. 25.28). Гистологическое заключение необходимо для правильной постановки диагноза и понимания патогенетических механизмов. Для понимания природы заболевания необходимо знание молекулярной структуры межклеточных и клеточно-матриксных контактов, которые обеспечивают механическую стабильность кожи (рис. 25.29).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Акантолитический пемфигоид

Акантолитический пемфигоид (пузырчатка) относится к буллезным дерматозам и вызывается аутоантителами, которые разрушают межклеточные контакты в эпидермисе и эпителии слизистых оболочек. Являясь редким заболеванием, акантолитический пемфигоид при отсутствии лечения может представлять угрозу для жизни. Патофизиология акантолитического пемфигоида проливает свет на молекулярные механизмы адгезии кератиноцитов. Большинство людей, страдающих акантолитическим пемфигоидом, находятся в возрасте 30–60 лет, при этом мужчины и женщины болеют одинаково часто. Известно несколько вариантов акантолитического пемфигоида: (1) вульгарная (обыкновенная) пузырчатка; (2) вегетирующая пузырчатка; (3) пластинчатая пузырчатка; (4) эритематозная пузырчатка; (5) паранеопластическая пузырчатка [93].

Вульгарная пузырчатка — самый частый вариант акантолитического пемфигоида (более 80% случаев заболевания во всем мире). Она поражает слизистые оболочки и кожу, особенно кожу волосистой части головы, лица, подмышечной области, паха, туловища и участки повышенного давления на кожу. Вульгарная пузырчатка, поразив полость рта, в течение нескольких месяцев проявляется язвами слизистой оболочки рта и только после этого распространяется на кожу. Первичными изменениями кожи являются поверхностные везикулы и буллы, которые легко лопаются, оставляя поверхностные эрозии, покрытые струпом из засохшей плазмы (рис. 25.30А).

Вегетирующая пузырчатка встречается редко и обычно представлена не пузырями, а крупными, мокнущими, бородавчатыми вегетирующими бляшками, усеянными пустулами и располагающимися в области паха, подмышек и сгибательных поверхностей.

Пластинчатая пузырчатка характеризуется более доброкачественным течением и эндемична для Брази-

РИС. 25.28 Образование пузырей в разных слоях кожи. **(А)** При формировании пузыря под роговым слоем он выполняет роль покрышки пузыря (пластинчатая пузырчатка). **(Б)** Если пузырь располагается над базальным слоем, покрышку буллы формируют вышележащие слои эпидермиса, включая роговой слой (вульгарная пузырчатка). **(В)** При субэпидермальной локализации пузыря весь эпидермис отслаивается от дермы (буллезный пемфигоид).

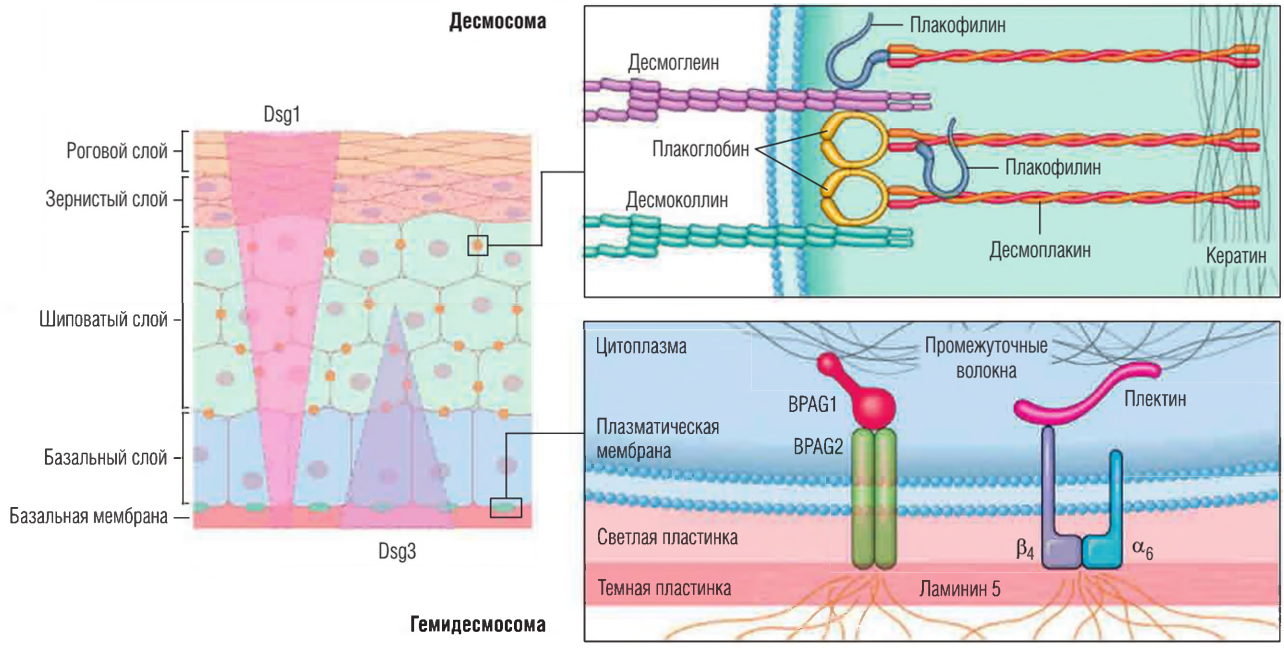


РИС. 25.29 Молекулы, соединяющие между собой клетки плоского эпителия. Знание белков, из которых состоят десмосомы и гемидесмосомы, служит ключом к пониманию буллезных дерматозов. Десмоглеин 1 (Dsg1) и десмоглеин 3 (Dsg3) являются функционально взаимозаменяемыми компонентами десмосом, однако имеют различные локализации в эпидермисе. При вульгарной пузырчатке аутоантитела к Dsg1 и Dsg3 являются причиной образования пузырей в глубоком супрабазальном слое эпидермиса. При пластинчатой пузырчатке образование аутоантител только к Dsg1 ассоциируется с появлением поверхностных субкорнеальных пузырей. При буллезном пемфигоиде аутоантитела связываются с BPAG2, компонентом гемидесмосом, приводя к образованию пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны. В основе герпетиформного дерматита лежит образование аутоантител класса А к фибриллам, которые заякоривают гемидесмосомы в дерме. Различные формы буллезного эпидермолиза ассоциируются с дефектами генов, кодирующих белки, которые либо формируют, либо стабилизируют десмосомы или гемидесмосомы. α_6 и β_4 — интегрины.

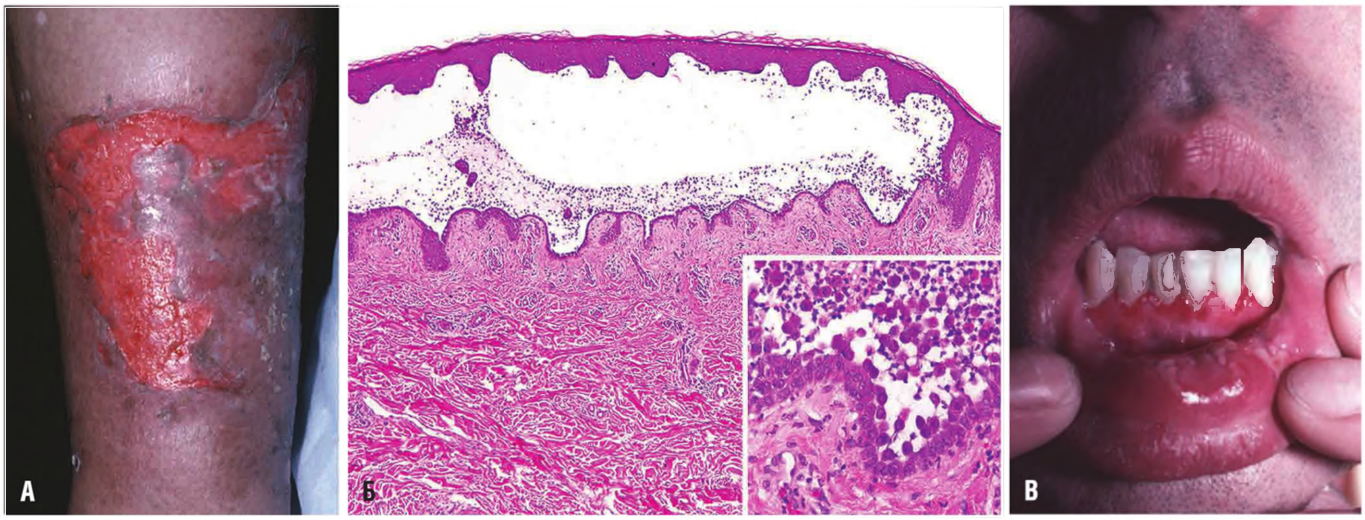


РИС. 25.30 Вульгарная пузырчатка. **(А)** При разрыве сливных пузырей с тонкой покрышкой образуются эрозированные бляшки (в данном случае в подмышечной области). **(Б)** Супрабазальный акантолиз приводит к формированию внутриэпидермальных пузырей, также определяются округлые клетки эпидермиса (*врезка*). **(В)** Изъязвляющиеся пузыри на слизистой оболочке полости рта, в данном случае на слизистой губ.

лии, где ее называют *fogo selvagem* — «дикий огонь». В других географических зонах встречается спорадически. Областями частой локализации поражений являются волосистая часть головы, лицо, грудь и спина, а слизистые оболочки, напротив, поражаются редко. Пузыри располагаются настолько поверхностно, что при физикальном обследовании видны только зоны развития эритемы и струпа и участки предыдущей локализации лопнувших пузырей с развитием поверхностных эрозий (рис. 25.31А).

Эритематозная пузырчатка считается локализованной и менее опасной разновидностью акантолити-

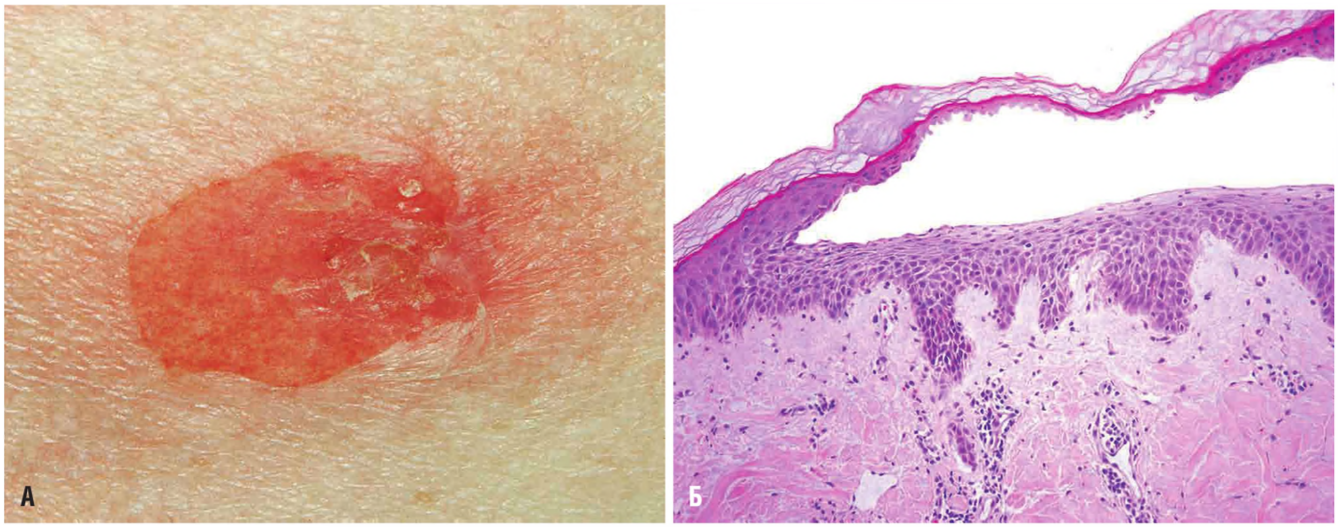


РИС. 25.31 Пластинчатая пузырчатка. **(А)** Тонкие поверхностные (субкорнеальные) пузыри в меньшей степени подвергаются эрозированию, чем при вульгарной пузырчатке. **(Б)** На гистологическом срезе показано субкорнеальное отслоение эпителия.

ческого пемфигоида. Может выборочно поражать области щек. Поражения на лице напоминают поражения при волчанке.

Паранеопластическая пузырчатка встречается при различных видах злокачественных опухолей, наиболее часто при неходжкинской лимфоме.

Основа лечения акантолитического пемфигоида — использование иммуносупрессивных средств, которые снижают титры патологических антител. Однако такая терапия при самой тяжелой форме заболевания — вульгарной пузырчатке — лишь снижает, а не устраняет риск летального исхода полностью.

Морфология. Гистологическим признаком всех форм акантолитического пемфигоида является *акантолиз* — разрушение (лизис) межклеточных контактов, с помощью которых соединяются клетки плоского эпителия. В результате акантолиза клетки отсоединяются друг от друга, теряют присущую им многогранную форму и становятся округлыми. При вульгарной пузырчатке и вегетирующей пузырчатке акантолизу подвергаются только клетки, расположенные сразу над базальным слоем (*см.* рис. 25.30Б). При вегетирующей пузырчатке также наблюдается гиперплазия вышележащих клеток эпидермиса. Для вульгарной пузырчатки характерно образование супрабазальных акантолитических пузырей. Слой интактных клеток базального слоя, которые образуют основу пузыря, напоминает ряд камней. При пластинчатой пузырчатке образование пузырей происходит таким же образом, как и при вульгарной пузырчатке, но в отличие от последней поражается поверхностный эпидермис на уровне зернистого слоя (*см.* рис. 25.31Б). При всех формах акантолитического пемфигоида наблюдается поверхностная инфильтрация дермы лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами.

Патогенез. В основе патогенеза всех форм акантолитического пемфигоида лежат действие аутоантител класса G к десмоглеинам и взаимосвязь со специфическими типами HLA [94]. С помощью метода прямой иммунофлуоресценции в участках поражения можно увидеть межклеточные депозиты IgG, расположенные в виде сетки. При вульгарной пузырчатке IgG обычно присутствует во всех слоях эпителия, а при пластинчатой пузырчатке — в поверхностных слоях (рис. 25.32). Расположение и выраженность пузырей зависят от распределения десмоглеинов 1 и 3 в эпидермисе и наличия аутоантител к одному или обоим белкам

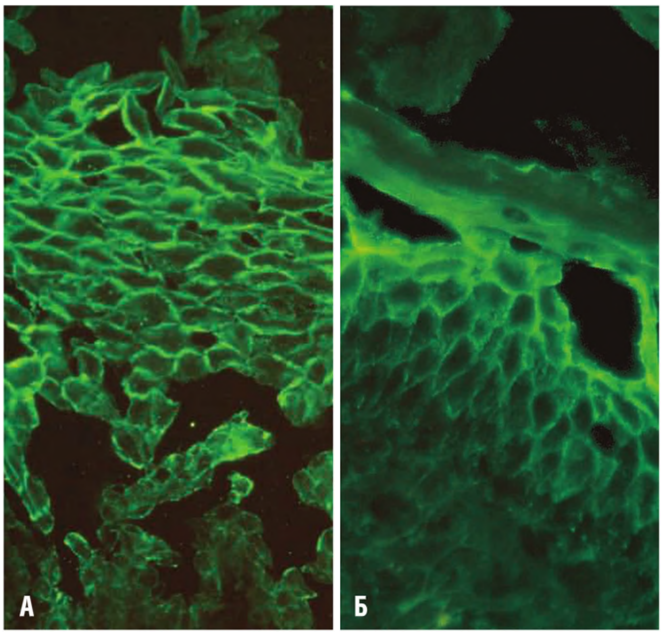


РИС. 25.32 Исследование методом прямой иммунофлуоресценции. **(А)** При вульгарной пузырчатке определяются ретикулярные депозиты Ig вдоль плазматической мембраны кератиноцитов эпидермиса. Следует отметить раннее супрабазальное отслоение эпидермиса, вызванное акантолизисом. **(Б)** При пластинчатой пузырчатке депозиты Ig располагаются более поверхностно.

(*см.* рис. 25.29). Основная функция антител — непосредственное нарушение способности десмосом к межклеточной адгезии и активация межклеточных протеаз [95]. Паранеопластическая пузырчатка чаще развивается при злокачественных опухолях лимфоидной ткани, при этом образуются аутоантитела, способные распознавать десмоглеины других белков, принимающих участие в межклеточной адгезии [96].

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид встречается преимущественно у пожилых людей и имеет различные клинические проявления. Может поражаться только кожа, как локально, так и диффузно, или кожа и слизистые оболочки. Кожные поражения представляют собой напряженные буллы, заполненные прозрачным содержимым, на фоне неизмененной либо гиперемированной кожи (рис. 25.33А). Буллы обычно имеют размер ≈ 2 см в диаметре, но иногда могут достигать 4–8 см. Буллы не разрываются так легко, как при вульгарной пузырчатке, и, если не присоединяется вторичная инфекция, заживают без образования рубца. Обычно поражаются внутренние поверхности бедер, сгибательные поверхности предплечий, подмышечные впадины, область паха и нижняя часть живота. Локализация булл в полости рта наблюдается в 10–15% случаев (как правило, вслед за поражением кожи) [97]. У некоторых пациентов могут образовываться уртикарные бляшки, характеризующиеся очень сильным зудом.

Морфология. Буллезный пемфигоид отличается от вульгарной пузырчатки наличием субэпидермальных неакантолитических пузырей. Начальные изменения: (1) поверхностная, а иногда и глубокая периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, единичными нейтрофилами и различным количеством эозинофилов; (2) поверхностный отек дермы; (3) вакуолизация базального слоя (*см.* рис. 25.33Б). Эозинофилы, подвергшиеся дегрануляции, обычно располагаются сразу под базальным слоем эпидермиса. Вакуолизированные клетки базального слоя иногда дают начало образованию пузырей, содержащих жидкостный компонент.

Патогенез. Для буллезного пемфигоида характерны *линейное расположение депозитов Ig и белков системы комплемента в области базальной мембраны* (рис. 25.34А). Реактивность также наблюдается в области гемидесмосом (белковых структур, которые связывают клетки базального слоя с базальной мембраной), где локализуется большинство антигенов буллезного пемфигоида — белки BPAG. Известно два вида этих белков, распознаваемых аутоантителами: BPAG1 (плакин с молекулярной массой 230 кДа) и BPAG2 (коллаген типа XVIII с молекулярной массой 180 кДа). И BPAG1, и BPAG2 являются компонентами гемидесмосом, которые связывают клетки базального слоя в дермоэпидермальном соединении (*см.* рис. 25.29, 25.34Б). Доказано, что причиной появления пузырей служат только антитела к BPAG2 [98]. Результат образования аутоантител к этим компонентам гемидесмосом — линейное расположение депозитов IgG вдоль базальной мембраны и фиксация компонентов системы комплемента с последующим повреждением ткани рекрутированными нейтрофилами и эозинофилами.

Герпетиформный дерматит

Герпетиформный дерматит является редкой патологией, характеризующейся крапивницей и скоплениями везикул. Болеют преимущественно мужчины, чаще в возрасте 30–40 лет. В некоторых случаях герпетиформный дерматит сочетается с целиакией.

Патогенез. Взаимосвязь герпетиформного дерматита с целиакией является ключом к пониманию патогенеза герпетиформного дерматита. У лиц с генетической предрасположенностью определяются IgA к глютену пищи (производному глиадина — белка, содержащегося в пшенице). Происходит перекрестное

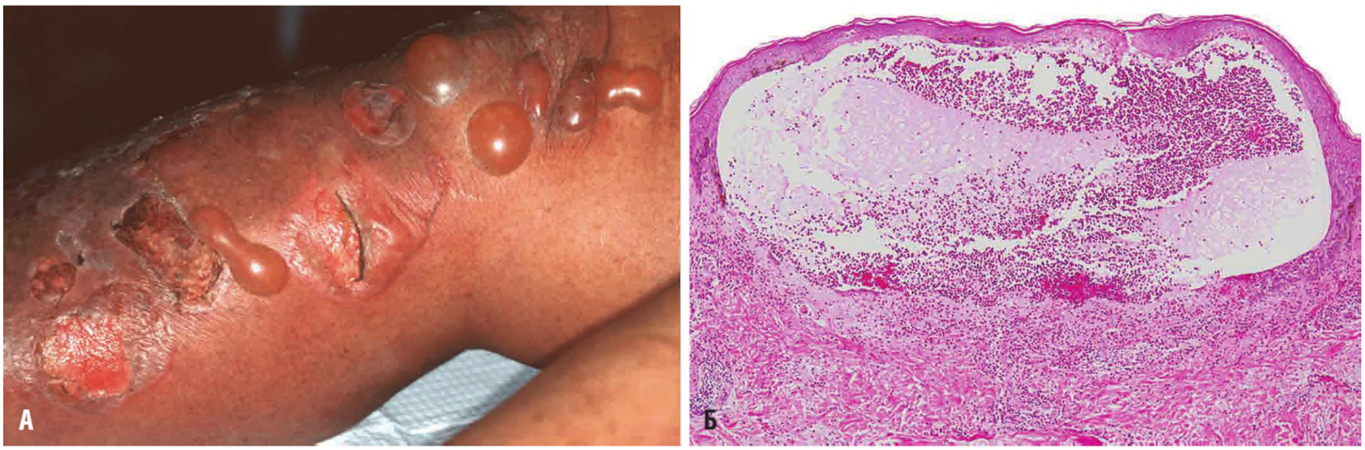


РИС. 25.33 Буллезный пемфигоид. **(А)** Вследствие вакуолизации клеток базального слоя формируются напряженные субэпидермальные пузыри, которые с трудом разрываются из-за толстой покрышки (во всю толщину эпидермиса). Изъязвление происходит после разрыва пузырей, т.к. они имеют субэпидермальное расположение. **(Б)** При гистологическом исследовании виден неразорванный пузырь с эозинофилами, лимфоцитами и единичными нейтрофилами, наличие которых может быть непосредственно связано с разрушением базального слоя и субэпидермальным расслоением.

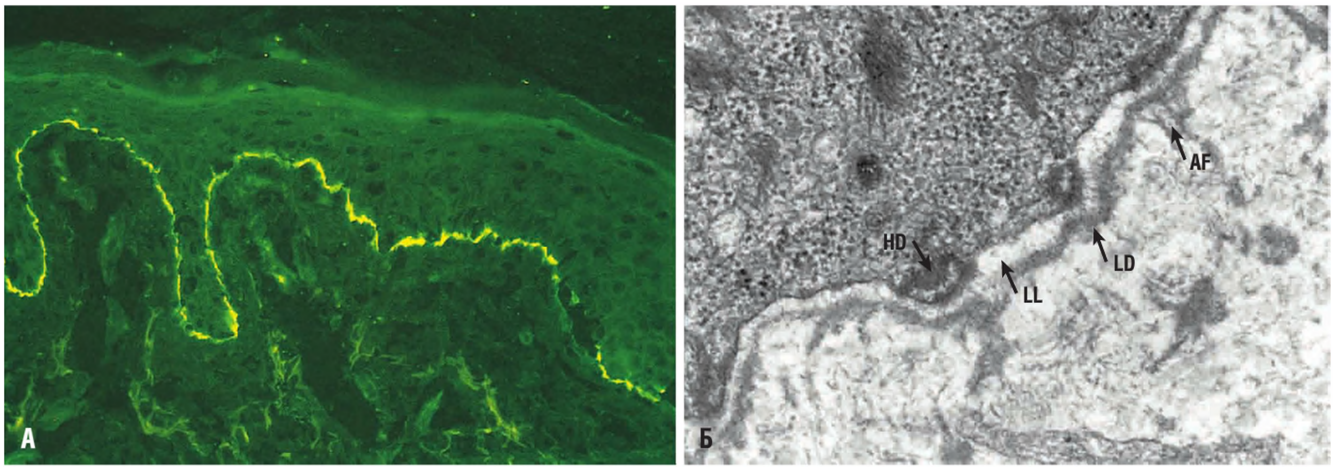


РИС. 25.34 **(А)** Линейное распределение компонентов системы комплемента вдоль дермоэпидермального соединения при буллезном пемфигоиде. **(Б)** Антиген буллезного пемфигоида локализуется в самой нижней части цитоплазмы клеток базального слоя, связываясь с гемидесмосомами (HD) и приводя к образованию пузырей с вовлечением светлой пластинки (LL) базальной мембраны (*см. также* рис. 25.29). AF — анкерные фибриллы; LD — темная пластинка.

реагирование антител с ретикулином, компонентом анкерных фибрилл, связывающих базальную мембрану эпидермиса с поверхностным слоем дермы. В результате процессов повреждения и воспаления образуются субэпидермальные пузыри. Организм некоторых больных герпетиформным дерматитом и глютен-зависимой энтеропатией положительно реагирует на диету, не содержащую глютен.

Морфология. В начале заболевания наблюдаются дискретные скопления фибрина и нейтрофилов (микроабсцессы) на верхушках сосочков дермы (рис. 25.35А). Клетки базального слоя, располагающиеся непосредственно над микроабсцессами, вакуолизированы. Локальное отделение дермы от эпидермиса в итоге приводит к образованию субэпидермальных пузырей. При прямой иммунофлуоресценции можно увидеть отдельные зернистые депозиты IgA, спорадически встречающиеся на верхушках сосочков дермы (*см.* рис. 25.35Б).

Клинические признаки. Уртикарные бляшки и везикулы при герпетиформном дерматите сопровождаются интенсивным зудом. Поражения обычно двухсторонние, симметричные и располагаются группами, преимущественно на разгибательных поверхностях, локтях, коленях, верхней части спины и ягодицах (*см.* рис. 25.35В).

НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ

Некоторые первичные патологические процессы также характеризуются появлением везикул и булл, но не связаны с воспалением, например буллезный эпидермолиз и порфирия.

Буллезный эпидермолиз относится к группе заболеваний, причина которых — наследственные дефекты структурных белков, обеспечивающих механическую стабильность кожи. Характерная особенность заболевания — склонность к образованию пузырей в местах механического давления, трения или травматизации, проявляющаяся в раннем неонатальном периоде [99].

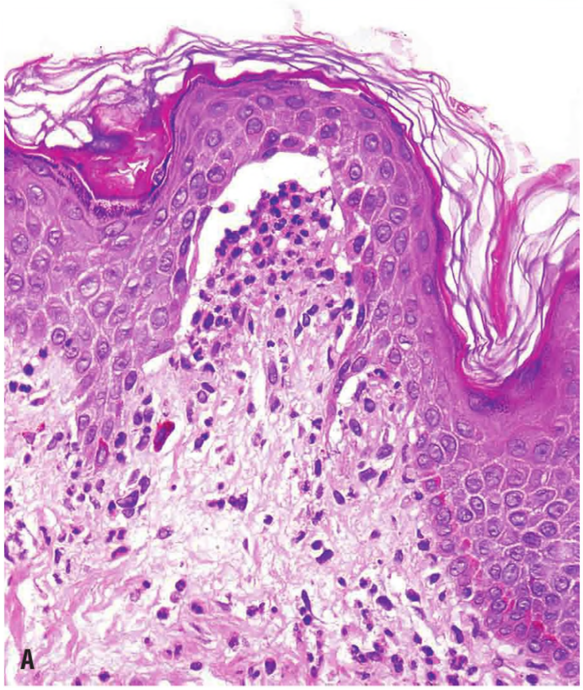
При *простой форме* буллезного эпидермолиза дефекты базального слоя эпидермиса образуются в результате мутаций генов, кодирующих кератины 14 и 5. Эти два белка обычно соединяются друг с другом, формируя функциональное кератиновое волокно. Этим объясняется схожий фенотип белков, образующихся в результате мутации одного и того же гена.

При *пограничной форме* буллезного эпидермолиза пузыри локализуются, напротив, в неизмененной с гистологической точки зрения коже, строго на уровне светлой пластинки базальной мембраны (рис. 25.36; *см. также* рис. 25.29).

При *дистрофической форме* буллезного эпидермолиза пузыри формируются ниже уровня темной пластинки базальной мембраны, рядом с рудиментарными или дефектными анкерными фибриллами. Дистрофический буллезный эпидермолиз — наследственное заболевание, развивающееся в результате мутаций гена *COL7A1*, который кодирует коллаген типа VII (*см.* главу 3). Известны наблюдения развития в области этих пузырей плоскоклеточной карциномы [100].

Гистологические изменения могут быть настолько неуловимы, что при клинически спорных случаях для дифференциальной диагностики формы заболевания может понадобиться электронная микроскопия. При различных формах данного заболевания определяются ≈ 10 генов, кодирующих структурные белки дермоэпидермального соединения [101].

Одна из форм буллезного эпидермолиза под названием *пограничный буллезный эпидермолиз non-Herlitz* является результатом генетического дефекта (обычно точечной мутации) гена *LAMB3*, который кодирует ламинин 5β3. В одном наблюдении данного заболевания была проведена инсерция нормального гена *LAMB3* в кератиноциты, имевшая положительный эффект [102].



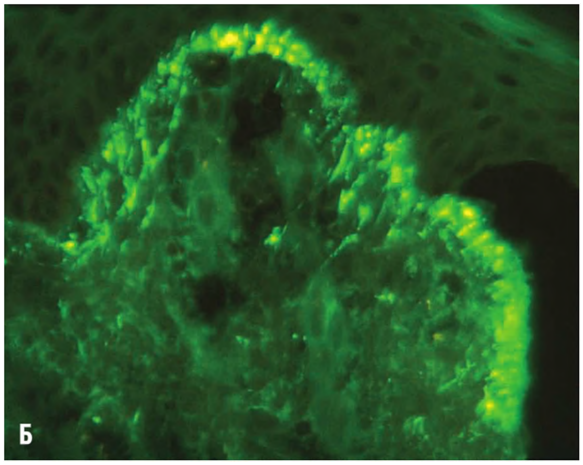


РИС. 25.35 Герпетиформный дерматит. **(А)** Образование пузырей связано с повреждением клеток базального слоя, первоначально вызванным накоплением нейтрофилов на верхушках сосочков дермы (формирование микроабсцессов). **(Б)** Характерно выборочное накопление аутоантител класса А на верхушках сосочков дермы. **(В)** Поражения представлены целыми и эрозированными (обычно из-за расчесывания) эритематозными пузырями, часто располагающимися группами (в данном случае локализуются на локтях и предплечьях) [предоставлено Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas — Б].

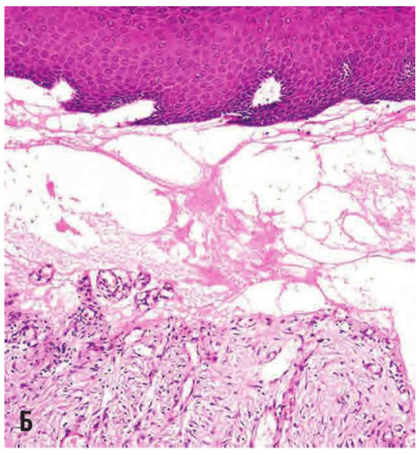


РИС. 25.36 Буллезный эпидермолиз. **(А)** Пограничный буллезный эпидермолиз с типичными эрозиями в складках кожи. **(Б)** Субэпидермальные пузыри невоспалительного характера формируются на уровне светлой пластинки базальной мембраны.

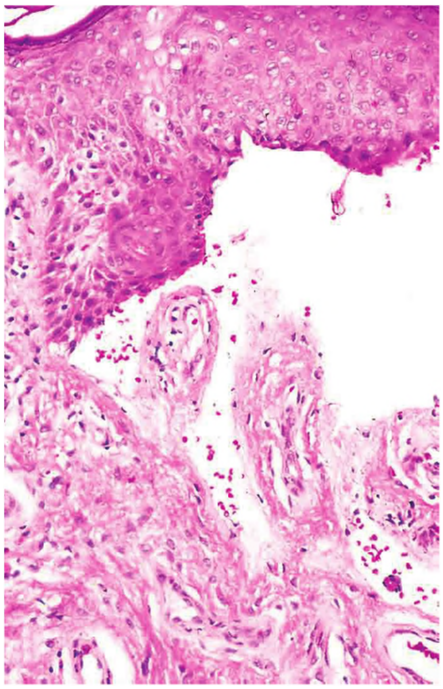


РИС. 25.37 Порфирия. Пузырь невоспалительного характера располагается на уровне дермоэпидермального соединения. Обратите внимание на кажущуюся ригидность основания сосочков дермы, которые содержат измененные поверхностные сосуды.

Порфирия относится к группе редких врожденных или приобретенных нарушений метаболизма порфирина. Порфирин — это пигмент, входящий в состав гемоглобина, миоглобина и цитохромов. Классификация порфирии основана как на клинических, так и на биохимических признаках. Выделяют 5 основных видов порфирии: (1) врожденная эритропоэтическая порфирия; (2) эритропеченочная протопорфирия; (3) острая интермиттирующая порфирия; (4) поздняя кожная порфирия; (5) смешанная форма порфирии. Кожные проявления представлены крапивницей и везикулами, которые заживают с образованием рубцов. Кожные проявления усиливаются под воздействием солнечных лучей. Первичными изменениями, заметными при световой микроскопии, являются субэпидермальные везикулы (рис. 25.37) с сопутствующим выраженным утолщением стенок поверхностных сосудов дермы. Патогенез этих изменений не очень понятен, но известно, что белки плазмы, в частности Ig, образуют стекловидные депозиты в стенках микрососудов поверхностного слоя дермы.

Заболевания придатков кожи

УГРЕВАЯ СЫПЬ

Угревая сыпь (*акне*) наблюдается во всем мире практически у всех подростков независимо от пола, но у юношей течение заболевания, как правило, более тяжелое. Угревая сыпь обычно менее выражена у азиатов. Считается, что наличие угревой сыпи у взрослых свидетельствует о физиологическом гормональном дисбалансе и изменениях в волосяных фолликулах, особенно в работе сальных желез. Клинические проявления угревой сыпи могут быть спровоцированы или усилены приемом лекарственных средств (кортикостероидов, АКТГ, тестостерона, гонадотропинов, противозачаточных средств, триметадиона, йодидов и бромидов), воздействием профессиональных вредностей (технических масел, хлорированных углеводородов и каменноугольной смолы) и такими факторами, как ношение синтетической одежды, использование большого количества косметики, а также нахождение в условиях тропического климата. Полагают, что некоторые семьи имеют наследственную предрасположенность к развитию угревой сыпи.

Угревая сыпь носит воспалительный и невоспалительный характер, причем оба варианта могут наблюдаться одновременно. Клинические проявления угревой сыпи — открытые и закрытые комедоны. *Открытые комедоны* — это маленькие фолликулярные папулы с черной роговой пробкой в центре (черной она становится в результате окисления пигмента меланина, а не в результате загрязнения). *Закрытые комедоны* — это фолликулярные папулы без заметной на глаз роговой пробки (в этом случае роговые пробки скрыты эпидермисом). Закрытые комедоны склонны к разрыву и воспалению. Воспалительная угревая сыпь характеризуется появлением эритематозных папул, узелков и пустул (рис. 25.38А). При тяжелых формах, например при конглобатных угрях, образуются свищевые ходы, которые заживают с образованием рубцов.

Морфология. Для развития угревой сыпи необходимы 4 ключевых элемента: (1) нарушение ороговения нижней части фолликулярной воронки с образованием роговой пробки, блокирующей выделение кожного сала на поверхность кожи; (2) гипертрофия сальных желез в пубертатном периоде или повышение активности сальных желез на фоне гормональной стимуляции; (3) бактерии, синтезирующие липазу (*P. acnes*), населяющие верхнюю и среднюю части волосяного фолликула и расщепляющие липиды кожного сала на провоспалительные жирные кислоты; (4) воспаление фолликула, связанное с высвобождением цитотоксических и хемотропных веществ [103]. В зависимости от стадии заболевания можно видеть открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы или глубокие воспалительные узелки. У открытых комедонов широкие и хорошо заметные поры (*см.* рис. 25.38В), в то время как закрытые комедоны можно обнаружить только с помощью микроскопа. Внутри и вокруг пораженного фолликула определяется различной степени выраженности лимфогистиоцитарная инфильтрация, а при разрыве фолликула наблюдается картина острого или хронического воспаления (*см.* рис. 25.38Б). После прорыва дермальные абсцессы постепенно заживают, часто с образованием рубца.

Патогенез. Патогенез угревой сыпи до конца не ясен. Считается, что важную роль играют эндокринные факторы (особенно андрогены). В подтверждение приводят факт отсутствия у кастрированных мальчиков угревой сыпи. Однако это спорное доказательство. Другим постулатом является то, что липазы *P. acnes*

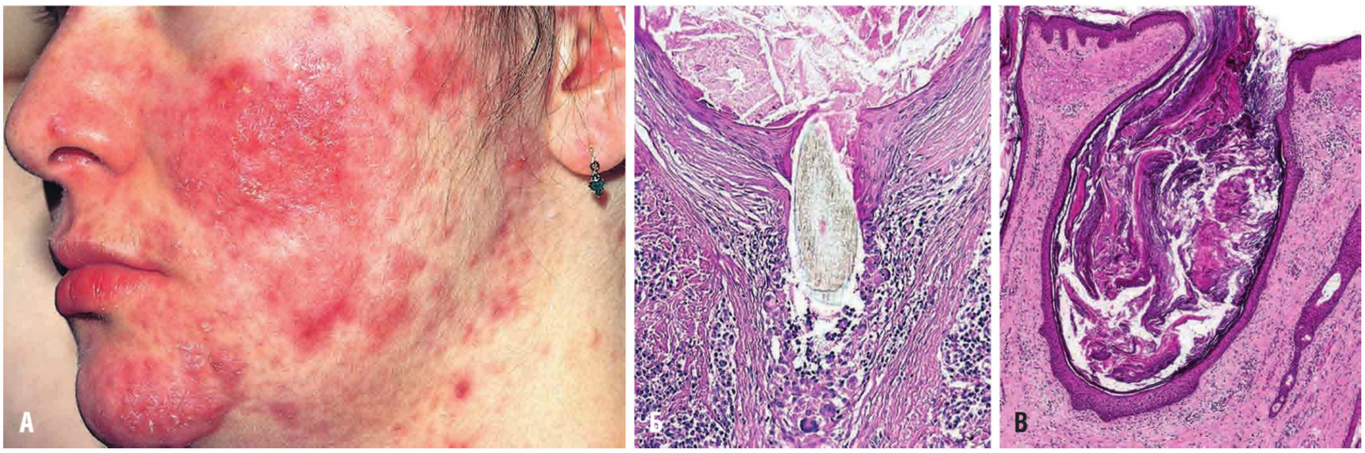


РИС. 25.38 Угревая сыпь. **(А)** Для воспалительной угревой сыпи характерно развитие эритематозных папул и пустул. **(Б)** Стержень волоса пробуравливает фолликулярный эпителий, вызывая воспаление и фиброз. **(В)** Открытый комедон.

разрушают секрет сальных желез, тем самым приводя к высвобождению высокоактивных жирных кислот и развитию начальной стадии воспалительной угревой сыпи [104]. Для ингибирования продукции липазы у лиц с воспалительной угревой сыпью применяют антибиотики. Иногда в случае тяжелого течения угревой сыпи значительного клинического улучшения достигают с помощью синтетического деривата витамина А 13-*цис*-ретиноевой кислоты (изотретиноина), эффективно устраняющего жирный блеск [105, 106].

РОЗАЦЕА

Розацеа — распространенное заболевание, которое наблюдается преимущественно в среднем и пожилом возрасте, в основном у женщин. Этому заболеванию подвержено до 3% населения США. Выделяют 4 стадии: (1) эпизоды покраснения (презозацеа); (2) застойная эритема и телеангиэктазии; (3) пустулы и папулы; (4) ринофима — утолщение кожи носа за счет сливающихся эритематозных папул и разрастания кожных желез [107].

Морфология. Розацеа характеризуется неспецифической перифолликулярной лимфоцитарной инфильтрацией, отеком и телеангиэктазиями. На стадии пустул нейтрофилы могут колонизировать фолликулы, разрыв которых индуцирует гранулематозную реакцию в дерме. Формирование ринофимы ассоциируется с гипертрофией сальных желез и закупориванием фолликулов роговыми массами.

Патогенез. У людей, страдающих розацеа, выявляется высокое содержание в коже эндогенного антимикробного пептида кателицидина, важного медиатора врожденного иммунного ответа. Кателицидин качественно отличается от других пептидов, которые образуются у лиц, не страдающих розацеа, в результате действия сериновых протеаз, например трипсина рогового слоя [108]. Полагают, что в патогенезе данного заболевания важную роль может играть неправильная работа врожденной иммунной системы.

Панникулит

Панникулит — это воспаление подкожно-жировой клетчатки. Развивается преимущественно в соединительнотканных перегородках, отделяющих жировые дольки, или непосредственно в жировых дольках. Панникулит часто локализуется на нижних конечностях и обычно имеет подострое или хроническое течение.

Узловая эритема — наиболее распространенная форма панникулита, которая обычно манифестирует остро. Развитие узловой эритемы часто ассоциируется с инфекциями (β-гемолитическим стрептококком, туберкулезом и реже кокцидиомикозом, гистоплазмозом и лепрой), приемом лекарственных средств (сульфаниламидов, оральных контрацептивов), саркоидозом, воспалительными заболеваниями кишечника и некоторыми злокачественными новообразованиями, но нередко причина остается неустановленной [109].

Клинические проявления узловой эритемы — образование эритематозных бляшек и узелков без четких контуров. Бляшки и узелки проще почувствовать при пальпации, чем увидеть. Кожным проявлениям могут сопутствовать гипертермия и недомогание. Через несколько недель образования обычно уплощаются, меняют свой цвет (по типу цветения гематомы) и заживают, не оставляя после себя рубцов. Однако после разрешения одних узлов могут возникать новые. Для постановки гистологического диагноза обычно необходима биопсия более глубоких слоев ткани.

Индуративная эритема является редкой формой панникулита и встречается преимущественно у подростков и женщин в периоде менопаузы. Этиология неизвестна. Большинство исследователей расценивают индуративную эритему как первичный васкулит, поражающий глубоколежащие сосуды, питающие дольки подкожно-жировой клетчатки, с сопутствующим некрозом и присоединением воспалительного процесса в жировой ткани. Индуративная эритема проявляется эритематозными, слегка болезненными и часто

изъязвляющимися узелками. Ранее индуративную эритему считали проявлением реакции гиперчувствительности при туберкулезе, в настоящее время индуративная эритема все чаще наблюдается как самостоятельное заболевание.

Морфология. В начальных стадиях *узловой эритемы* расширение соединительнотканных перегородок вызвано отеком, образованием фибрина и нейтрофильной инфильтрацией. Позже выявляют инфильтрацию лимфоцитами, гистиоцитами, многоядерными гигантскими клетками и единичными эозинофилами, ассоциированную с фиброзом перегородок. Явления васкулита отсутствуют. При *индуративной эритеме* в жировых дольках определяются гранулематозное воспаление и зоны казеозного некроза. На начальных стадиях наблюдается некротизирующий васкулит, поражающий артерии небольшого и среднего размера, а также вены глубоких слоев дермы и подкожно-жировой клетчатки.

Болезнь Вебера–Кристиана (*рецидивирующий фебрильный узловой панникулит*) представляет собой редкую форму лобулярного панникулита без признаков васкулита, встречающуюся как у детей, так и у взрослых. Для этой формы панникулита характерны скопления эритематозных бляшек и узелков (преимущественно на нижних конечностях), образующиеся в результате глубоко расположенных очагов воспаления из групп пенистых гистиоцитов, а также лимфоцитов, нейтрофилов и гигантских клеток.

Самоиндуцированный панникулит относят к вторичным панникулитам. Причиной его могут быть самонанесенная травма или инъекция токсичных веществ. Редко наблюдаются *панникулитные Т-клеточные лимфомы* (Т-клеточные лимфомы в жировых дольках), которые вызывают некроз жировой ткани и вторичное воспаление, напоминающие панникулит. Такие заболевания, как системная красная волчанка, также могут сопровождаться глубинным воспалительным процессом с сопутствующим панникулитом [110]. Этиология панникулита, за исключением самоиндуцированного панникулита и редких панникулитных Т-клеточных лимфом, неизвестна.

Инфекции

Кожа часто не выдерживает массовых атак микроорганизмов, паразитов и насекомых. Мы уже обсуждали возможную роль бактерий в патогенезе развития угревой сыпи, но известны многочисленные случаи дерматозов вирусной этиологии. У иммунокомпрометированных лиц даже самая обычная инфекция кожи может стать жизнеугрожающей. Многие заболевания, например инфицирование HSV и вирусом *herpes zoster*, вирусные экзантемы, глубокие грибковые инфекции и кожные иммунные реакции, спровоцированные инфекционными агентами, рассмотрены в главе 8. Здесь будут приведены характерные примеры наиболее распространенных инфекций, основными проявлениями которых являются кожные изменения.

БОРОДАВКИ

Бородавки у людей могут появиться в любом возрасте. Этиологическим агентом является HPV. Заражение происходит при прямом контакте между людьми или в результате активации этого вируса у его носителя. Бородавки могут подвергаться спонтанному регрессу в течение периода от 6 мес до 2 лет.

Классификация бородавок основана преимущественно на их внешнем виде и локализации [111]. Наиболее часто встречаются *вульгарные бородавки*. Как правило, они локализуются на кистях, в основном на тыльной поверхности и вокруг ногтей. Бородавки имеют размер 0,1–1 см, неровную шероховатую поверхность и цвет от серовато-белого до желтовато-коричневого, могут быть как плоскими, так и выпуклыми (рис. 25.39А). *Плоские бородавки* чаще локализуются на лице и тыльных поверхностях кистей и представляют собой слегка приподнятые, уплощенные гладкие желтовато-коричневые папулы, которые обычно меньше вульгарных бородавок. *Подошвенные бородавки* и *ладонные бородавки* локализуются на стопах и ладонях соответственно. Неровные чешуйчатые образования могут достигать 1–2 см в диаметре, сливаться друг с другом и напоминать обычные мозоли. *Венерические бородавки* (или *остроконечная кондилома*) встречаются на половом члене, женских половых органах, в области уретры и ануса и представляют собой мягкие желтовато-коричневые образования, внешне похожие на цветную капусту и иногда достигающие нескольких сантиметров в диаметре.

Морфология. Гистологические признаки бородавок: эпидермальная гиперплазия, часто волнистая (*бородавчатая, или папилломатозная, эпидермальная гиперплазия*) (*см.* рис. 25.39Б), вакуолизация цитоплазмы (*койлоцитоз*), наблюдаемая преимущественно в поверхностных слоях эпидермиса и образующая светлый ореол вокруг пораженного ядра. При электронной микроскопии этих областей можно визуализировать множественные вирусные частицы внутри ядра. Инфицированные клетки также могут содержать хорошо заметные, плотно конденсированные гранулы кератогиалина и зубцеобразные внутрицитоплазматические агрегаты кератина как результат вирусного цитопатического действия (*см.* рис. 25.39В). Эти клеточные изменения в остроконечной кондиломе не выражены, поэтому их диагностика в первую очередь базируется на наличии гиперплазированной папиллярной структуры и клиновидных областей койлоцитоза.

Патогенез. Известно более 150 типов HPV, причем большинство из них способны вызывать у людей образование бородавок. Виды бородавок часто ассоциируются с определенными типами HPV. Например, аногенитальные бородавки связаны преимущественно с HPV 6-го и 11-го типов. Для бородавок, вызванных HPV 16-го типа, характерно наличие дисплазии той или иной степени [112]. Инфицирование HPV 16-го типа также ассоциируется с развитием плоскоклеточной карциномы *in situ* половых органов и с бовеноидным папулезом половых органов (поражение гениталий у молодых людей, гистологически схожее с карци-

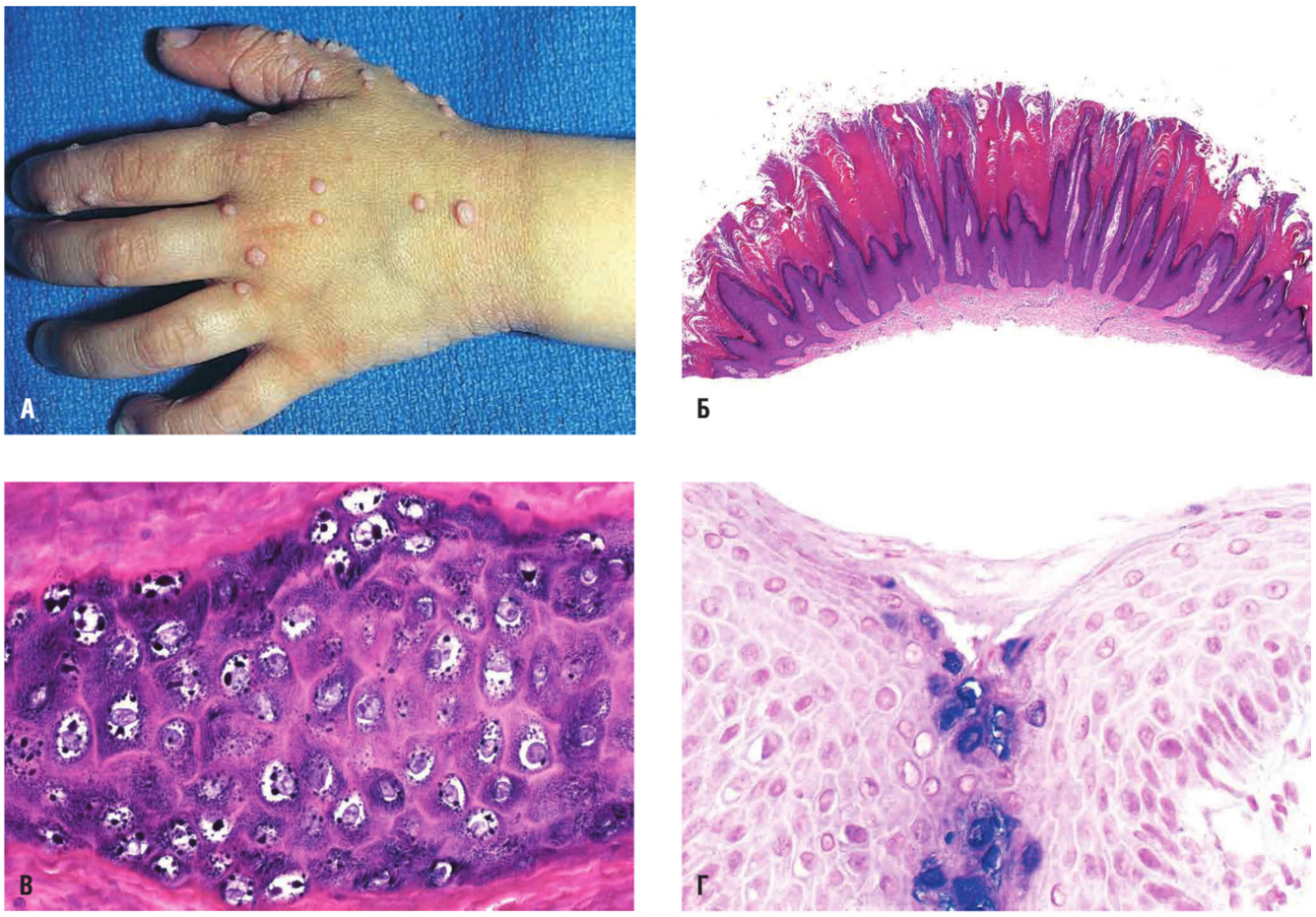


РИС. 25.39 Вульгарные бородавки. **(А)** Множественные папулы с неровной поверхностью, подобной булыжной мостовой. При гистологическом исследовании малое увеличение **(Б)** и большое увеличение **(В)** позволяют определить папилломатозную эпидермальную гиперплазию и цитопатические изменения: наличие светлых ядер и гранул кератогиалина. **(Г)** При гибридизации *in situ* определяется вирусная ДНК эпидермальных клеток.

номой *in situ*, но обычно подвергающееся спонтанному регрессу) [111]. Взаимосвязь HPV 5-го и 8-го типов с плоскоклеточной карциномой, особенно у лиц, страдающих верруциформной эпидермодисплазией, была рассмотрена в этой главе ранее. У таких больных образуются множественные плоские бородавки, содержащие геном HPV, некоторые из которых трансформируются в карциному [113]. Типирование вирусов может быть дополнено гибридизацией *in situ* (*см.* рис. 25.39Г) или полимеразной цепной реакцией.

КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК

Контагиозный моллюск — распространенное самокупирующееся вирусное заболевание кожи, возбудителем которого является поксвирус. Вирус имеет характерную форму (похожую на кирпич), гантелеобразный ДНК-стержень и размер 300 нм. Это самый большой патогенный поксвирус человека и один из наиболее крупных вирусов в природе. Заражение обычно происходит при прямом контакте, преимущественно болеют дети и молодые люди.

На коже и слизистых оболочках (преимущественно на туловище и в аногенитальной области) появляются множественные образования. Отдельные из них представляют собой зудящие плотные папулы от розового до телесного цвета с вдавлением в центре, как правило, имеющие размер 2–4 мм. Изредка папулы могут быть гигантскими, достигающими 2 см в диаметре. Из области вдавления могут выделяться творожистые массы. Окрашивание по Гимзе практически всегда позволяет выявить диагностически важные включения — моллюсковые тельца округлой формы.

Морфология. При микроскопическом исследовании определяется чашеобразная веррукозная эпидермальная гиперплазия. Специфической структурой является моллюсковое тельце — крупное (до 35 мкм), округлой формы гомогенное включение в цитоплазме клеток зернистого и рогового слоев (рис. 25.40). При окрашивании гематоксилином и эозином моллюсковое тельце имеет красноватый цвет в голубовато-фиолетовых клетках зернистого слоя и бледно-голубой цвет в красных клетках рогового слоя. Моллюсковое тельце содержит многочисленные вирионы.

ИМПЕТИГО

Импетиго является распространенной поверхностной бактериальной инфекцией кожи. Характеризуется высокой степенью контагиозности и часто развивается у

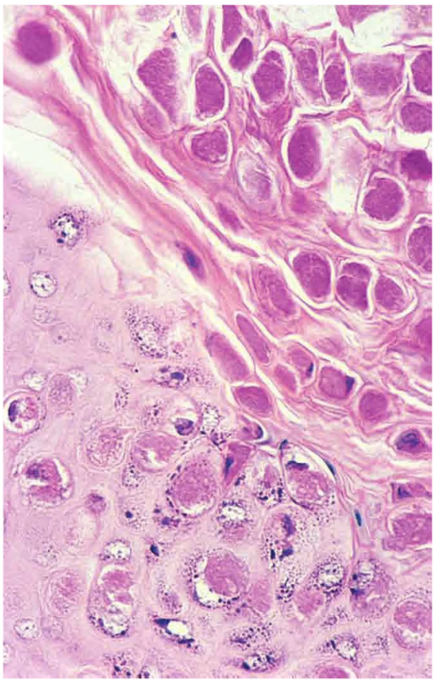


РИС. 25.40 Контагиозный моллюск. В фокусе веррукозной эпидермальной гиперплазии определяются множественные клетки с округлыми цитоплазматическими включениями (моллюсковые тельца) в толще зернистого и рогового слоев.

вполне здоровых детей, но иногда наблюдается у взрослых с ослабленным иммунитетом. Существуют две формы импетиго: *контагиозное импетиго* и *буллезное импетиго*. Они отличаются друг от друга размером пустул (буллезное импетиго встречается преимущественно у детей). За последние годы произошли значительные изменения в этиологии данного заболевания. Если ранее возбудителем контагиозного импетиго почти всегда был β-гемолитический стрептококк группы А, а буллезного импетиго — *S. aureus*, то сейчас обе формы импетиго обычно вызывает *S. aureus* [114].

Поражаются, как правило, открытые участки кожи, особенно лицо и верхние конечности. Сначала появляются эритематозные пятна, затем в скором времени — множественные мелкие пустулы. После их разрыва образуются поверхностные эрозии, покрывающиеся струпами (характерная клиническая картина *медового струпа*). Если струп не удалить, то новые поражения появляются по его периферии, образуя обширные повреждения эпидермиса.

Морфология. Характерный микроскопический признак импетиго — скопление нейтрофилов под роговым слоем, часто с образованием субкорнеальных пустул. С помощью специальных методов окрашивания можно выявить в них бактерии. Кроме этого, присутствуют неспецифические реактивные изменения в эпидермисе и поверхностное воспаление дермы. При разрыве пустул образуется характерный струп, состоящий из высохшей плазмы, нейтрофилов и клеточного детрита. При образовании пузырей наблюдается скопление жидкости и нейтрофилов под роговым слоем эпидермиса.

Патогенез. Бактериальные агенты в эпидермисе вызывают врожденный иммунный ответ, обладающий разрушительным действием и приводящий к локальной серозной экссудации с образованием струпа. Образование пузырей ассоциируется с продукцией бактериями токсинов, которые специфически взаимодействуют с десмоглеином 1 (белком, ответственным за межклеточную адгезию верхних слоев эпидермиса) [115]. При пластинчатой пузырчатке, при которой процесс образования пузырей происходит подобным образом, на десмоглеин 1 воздействует не токсин, а аутоантитела (*см.* рис. 25.29). Поскольку дерма в процесс практически не вовлекается, все поражения кожи после элиминации бактерий заживают без образования рубца.

ПОВЕРХНОСТНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

В отличие от глубоких микозов кожи, когда в патологический процесс вовлекаются главным образом дерма и подкожно-жировая клетчатка, поражения при поверхностных грибковых инфекциях кожи ограничены пределами рогового слоя и вызваны преимущественно дерматофитами. Эти микроорганизмы обитают в почве и на теле животных и являются возбудителями различных заболеваний кожи [116].

Дерматофития волосистой части головы (*лишай*) обычно встречается у детей и только изредка у новорожденных и взрослых. Это заболевание характеризуется наличием слегка гиперемированных, покрытых корочками и чешуйками очагов, где часто отсутствуют волосы. *Трихофития лица* — относительно редкое заболевание, которое представляет собой дерматофитную инфекцию области бороды и усов у мужчин. *Дерматофития туловища*, напротив, распространенный поверхностный микоз, который может быть в любом возрасте, но чаще наблюдается у детей. Предрасполагающие факторы: повышенная температура и влажность окружающей среды, контакт с зараженными животными, хроническая дерматофития стоп и ногтей. Чаще всего дерматофития туловища проявляется растянутыми, округлыми, слегка гиперемированными бляшками с приподнятыми шелушащимися краями (рис. 25.41А). *Паховая дерматофития* наблюдается в жаркую погоду в области паховых складок у тучных людей. Развитию заболевания способствуют жаркая погода, трение и мацерация. Сначала мокнущие красные пятна, имеющие приподнятые шелушащиеся края, появляются на верхних частях внутренних поверхностей бедер и постепенно увеличиваются. *Дерматофития стоп* (*нога атлета*) встречается у 30–40% населения. Проявляется диффузной эритемой и шелушением, сначала локализующимися в межпальцевых промежутках.

Большинство воспалительных кожных реакций вызваны бактериальной суперинфекцией и не связаны напрямую с первичным дерматофитозом [117]. Первичное и вторичное поражение ногтей называют *онихомикозом*. Изменяются цвет, толщина и форма ногтевой пластины.

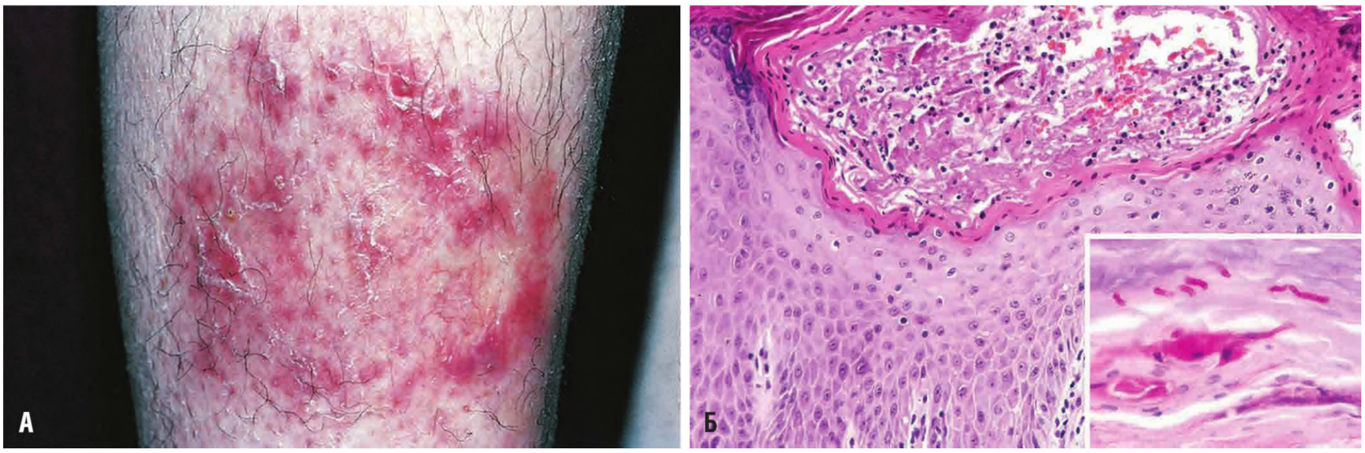


РИС. 25.41 Дерматофития. **(А)** Характерная бляшка. **(Б)** Рутинное гистологическое исследование определяет экзематозный (спонгиозный) дерматит и фокальные нейтрофильные абсцессы. PAS-реакция (*врезка*) позволяет выявить красные гифы грибов внутри рогового слоя.

Разноцветный лишай вызывают *M. furfur* (скорее гриб, чем дерматофит). Обычная локализация — верхняя часть туловища. Разноцветный лишай имеет характерные кожные проявления: пятнышки различных размеров, светлее и темнее, чем сама кожа, с тонким ободком по периферии [87].

Морфология. Гистологические признаки дерматофитии различны и зависят от особенностей возбудителя, ответа организма-хозяина и выраженности бактериальной суперинфекции. Может наблюдаться картина экзематозного дерматита легкой степени, ассоциированного с внутриэпидермальной нейтрофильной инфильтрацией (*см.* рис. 25.41Б). Клеточные стенки грибов, богатые мукополисахаридами, при PAS-реакции окрашиваются в цвет от ярко-розового до красного. Гифы грибов определяются в безъядерном роговом слое пораженной кожи, волос и ногтей (*см.* рис. 25.41Б). Исследование биологического материала из пораженных участков обычно позволяет определить вид возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Virchow R: Cellular Pathology. London, John Churchill, p 33, 1860.
2. Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 4:211, 2004.
3. Murphy GF: The secret of "NIN," a novel neural immunological network potentially integral to immunologic function in human skin. In Nickoloff BJ (ed): Dermal Immune System, Boca Raton, FL, CRC Press, 1993, p 227.
4. Johnson KO: The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin Neurobiol 11:455, 2001.
5. Fuchs E: Scratching the surface of skin development. Nature 445:834, 2007.
6. Pollock PM et al.: High frequency of *BRAF* mutations in nevi. Nat Genet 33:19, 2003.
7. Michaloglou C et al.: BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. Nature 436:720, 2005.
8. Norris W: A case of fungoid disease. Edinburgh Med Surg J 16:562, 1820.
9. Clark WH Jr. et al.: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome." Arch Dermatol 114:732, 1978.
10. Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 131C:82, 2004.
11. Greene MH et al.: High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. Ann Intern Med 102:458, 1985.
12. Clark WH Jr. et al.: A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 15:1147, 1984.
13. Kim JC, Murphy GF: Dysplastic melanocytic nevi and prognostically indeterminate nevomelanomatoid proliferations. Clin Lab Med 20:691, 2000.
14. Geller AC et al.: Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000–2006) and future directions. J Am Acad Dermatol 57:555, 2007.
15. Elder DE: Melanocytic tumors of the skin. In Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 1. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1991, p 183.
16. Breslow A: Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. Pathol Annu 15:1, 1980.
17. Kruper LL et al.: Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. Cancer 107:2436, 2006.
18. Barnhill RL et al.: The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. J Cutan Pathol 32:268, 2005.
19. Elder DE, Xu X: The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 36:428, 2004.
20. Clark WH Jr. et al.: Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst 81:1893, 1989.
21. Balch CM et al.: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 19:3622, 2001.
22. Balch CM et al.: The new melanoma staging system. Semin Cutan Med Surg 22:42, 2003.
23. Rousseau DL, Jr., Gershenwald JE: The new staging system for cutaneous melanoma in the era of lymphatic mapping. Semin Oncol 31:415, 2004.
24. Berwick M et al.: Sun exposure and mortality from melanoma. J Natl Cancer Inst 97:195, 2005.
25. Gudbjartsson DF et al.: *ASIP* and *TYR* pigmentation variants associated with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. Nat Genet 40:886, 2008.
26. Chin L: The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. Nat Rev Cancer 3:559, 2003.
27. Peters G: Tumor suppression for ARFicionados: the relative contributions of p16/INK4a and p14/ARF in melanoma. J Natl Cancer Inst 100:757, 2008.

28. Curtin JA et al.: Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol 24:4340, 2006.
29. Curtin JA et al.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 353:2135, 2005.
30. Ibrahim N, Haluska FG: Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:551, 2009.
31. Goel VK et al.: Examinations of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 126:154, 2006.
32. Chudnovsky Y et al.: Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. J Clin Invest 115:813, 2005.
33. Hunder NN et al.: Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T Cells against NY-ESO-1. N Engl J Med 358:2698, 2008.
34. Hafner C et al.: High frequency of *FGFR3* mutations in adenoid seborrheic keratoses. J Invest Dermatol 126:2404, 2006.
35. Ellis DL et al.: Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 317:1582, 1987.
36. Logie A et al.: Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans. Hum Mol Genet 14:1153, 2005.
37. Torley D et al.: Genes, growth factors and acanthosis nigricans. Br J Dermatol 147:1096, 2002.
38. Hafner C et al.: *FGFR3* mutations in benign skin tumors. Cell Cycle 5:2723, 2006.
39. Leter EM et al.: Birt-Hogg-Dube syndrome: Clinical and genetic studies of 20 families. J Invest Dermatol 128:45, 2007.
40. Covello SP et al.: Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. Br J Dermatol 139:475, 1998.
41. McLean WH et al.: Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyo-nychia congenita. Nat Genet 9:273, 1995.
42. Liaw D et al.: Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 16:64, 1997.
43. Bignell GR et al.: Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. Nat Genet 25:160, 2000.
44. Trompouki E et al.: CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF-kappaB activation by TNFR family members. Nature 424:793, 2003.
45. Young AL et al.: *CYLD* mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. Clin Genet 70:246, 2006.
46. Barana D et al.: Spectrum of genetic alterations in Muir-Torre syndrome is the same as in HNPCC. Am J Med Genet A 125:318, 2004.
47. Takeda H et al.: Human sebaceous tumors harbor inactivating mutations in *LEF1*. Nat Med 12:395, 2006.
48. Chan EF et al.: A common human skin tumour is caused by activating mutations in β-catenin. Nat Genet 21:410, 1999.
49. Owens DM, Watt FM: Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours. Nat Rev Cancer 3:444, 2003.
50. Jorizzo JL. Current and novel treatment options for actinic keratosis. J Cutan Med Surg 8 (Suppl 3):13, 2004.
51. Alam M, Ratner D: Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 344:975, 2001.
52. Harwood CA, Proby CM: Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. Curr Opin Infect Dis 15:101, 2002.
53. Ramoz N et al.: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. Nat Genet 32:579, 2002.
54. Beissert S, Schwarz T: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. J Investig Dermatol Symp Proc 4:61, 1999.
55. Khavari PA: Modelling cancer in human skin tissue. Nat Rev Cancer 6:270, 2006.
56. Rubin AI et al.: Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2262, 2005.
57. Gorlin RJ, Goltz RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. N Engl J Med 262:908, 1960.
58. Mirowski GW et al.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Acad Dermatol 43:1092, 2000.
59. Hahn H et al.: Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 85:841, 1996.
60. Riobo NA, Manning DR: Pathways of signal transduction employed by vertebrate Hedgehogs. Biochem J 403:369, 2007.
61. Fan H et al.: Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. Nat Med 3:788, 1997.
62. Nilsson M et al.: Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. Proc Natl Acad Sci USA 97:3438, 2000.
63. Bale AE: The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. Cancer Invest 15:180, 1997.
64. Kim MY et al.: Mutations of the *p53* and *PTCH* gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. J Dermatol Sci 29:1, 2002.
65. D'Errico M et al.: UV mutation signature in tumor suppressor genes involved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. Oncogene 19:463, 2000.
66. Calonje E: Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? Histopathology 37:278, 2000.
67. Simon MP et al.: Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene *COL1A1* in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. Nat Genet 15:95, 1997.
68. Patel KU et al.: Dermatofibrosarcoma protuberans *COL1A1-PDGFB* fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. Hum Pathol 39:184, 2008.
69. Mitelman F et al.: The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. Nat Rev Cancer 7:233, 2007.
70. Rubin BP et al.: Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. J Clin Oncol 20:3586, 2002.
71. Willemze R, Meijer CJ: Classifi cation of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. J Cutan Pathol 33 (Suppl 1):18, 2006.
72. Duvic M, Edelson R. Cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 51:S43, 2004.
73. Zinzani PL et al.: Mycosis fungoides. Crit Rev Oncol Hematol 65:172, 2008.
74. Longley BJ et al.: Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. Nat Genet 12:312, 1996.
75. Longley BJ et al.: Chronically KIT-stimulated clonally-derived human mast cells show heterogeneity in different tissue microenvironments. J Invest Dermatol 108:792, 1997.
76. Oji V, Traupe H: Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dermatol 16:349, 2006.
77. Nettis E et al.: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angiooedema. Br J Dermatol 148:501, 2003.
78. Murphy GF et al.: Topical tretinoin replenishes CD1a-positive epidermal Langerhans cells in chronically photodamaged human skin. J Cutan Pathol 25:30, 1998.
79. Steinhoff M et al.: Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Arch Dermatol 139:1479, 2003.
80. Lamoreux MR et al.: Erythema multiforme. Am Fam Physician 74:1883, 2006.
81. Parrillo SJ: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Curr Allergy Asthma Rep 7:243, 2007.
82. Murphy GF et al.: Cytotoxic T lymphocytes and phenotypically abnormal epidermal dendritic cells in fixed cutaneous eruptions. Hum Pathol 16:1264, 1985.
83. Gilliam AC et al.: Apoptosis is the predominant form of epithelial target cell injury in acute experimental graft-versus-host disease. J Invest Dermatol 107:377, 1996.

84. Schon MP, Reich K: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. Clin Dermatol 26:486, 2008.
85. Bowcock AM, Cookson WO: The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. Hum Mol Genet 13 (Spec No 1): R43, 2004.
86. Schwartz RA et al.: Seborrheic dermatitis: an overview. Am Fam Physician 74:125, 2006.
87. Gupta AK et al.: Skin diseases associated with *Malassezia* species. J Am Acad Dermatol 51:785, 2004.
88. Fischer M et al.: Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. J Neural Transm 108:205, 2001.
89. Mithani SK et al.: Molecular genetics of premalignant oral lesions. Oral Dis 13:126, 2007.
90. Patel GK et al.: Cutaneous lichen planus and squamous cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 17:98, 2003.
91. Katta R: Lichen planus. Am Fam Physician 61:3319, 2000.
92. Iijima W et al.: Infi ltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. Am J Pathol 163:261, 2003.
93. Edelson RL: Pemphigus — decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity. N Engl J Med 343:60, 2000.
94. Tron F et al.: Immunogenetics of pemphigus: an update. Autoimmunity 39:531, 2006.
95. Gniadecki R: Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus. Autoimmunity 39:541, 2006.
96. Wade MS, Black MM: Paraneoplastic pemphigus: a brief update. Australas J Dermatol 46:1, 2005.
97. Walsh SR et al.: Bullous pemphigoid: from bench to bedside. Drugs 65:905, 2005.
98. Blank M et al.: New insights into the autoantibody-mediated mechanisms of autoimmune bullous diseases and urticaria. Clin Exp Rheumatol 24:S20, 2006.
99. Fine JD et al.: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 42:1051, 2000.
100. Mallipeddi R et al.: Increased risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa. J Eur Acad Dermatol Venereol 18:521, 2004.
101. McGrath JA, Mellerio JE: Epidermolysis bullosa. Br J Hosp Med (Lond) 67:188, 2006.
102. Mavilio F et al.: Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med 12:1397, 2006.
103. Harper JC, Thiboutot DM: Pathogenesis of acne: recent research advances. Adv Dermatol 19:1, 2003.
104. Miskin JE et al.: *Propionibacterium acnes*, a resident of lipid-rich human skin, produces a 33 kDa extracellular lipase encoded by gehA. Microbiology 143 (Pt 5):1745, 1997.
105. Goldsmith LA et al.: American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. J Am Acad Dermatol 50:900, 2004.
106. Clarke SB et al.: Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. Dermatol Clin 25:137, 2007.
107. Diamantis S, Waldorf HA: Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. J Drugs Dermatol 5:8, 2006.
108. Yamasaki K et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 13:975, 2007.
109. Requena L, Sanchez Yus E: Erythema nodosum. Semin Cutan Med Surg 26:114, 2007.
110. Ter Poorten MC, Thiers BH: Panniculitis. Dermatol Clin 20:421, 2002.
111. Lio P: Warts, molluscum and things that go bump on the skin: a practical guide. Arch Dis Child Educ Pract Ed 92:ep119, 2007.
112. de Villiers EM: Papillomavirus and HPV typing. Clin Dermatol 15:199, 1997.
113. Orth G: Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. Semin Immunol 18:362, 2006.
114. Sladden MJ, Johnston GA: Current options for the treatment of impetigo in children. Expert Opin Pharmacother 6:2245, 2005.
115. Payne AS et al.: Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo. Curr Opin Cell Biol 16:536, 2004.
116. Schwartz RA: Superficial fungal infections. Lancet 364:1173, 2004.
117. Leyden JJ, Aly R: Tinea pedis. Semin Dermatol 12:280, 1993.

26

Кости, суставы и мягкие ткани

■ КОСТИ 1360

Формирование и ремоделирование костей 1363
Рост и развитие костей 1363
Нарушения развития остеоцитов, костного матрикса и структуры костей 1363
Переломы 1374
Остеонекроз 1375
Инфекционные заболевания 1376
Опухоли и опухолевидные образования 1378

■ СУСТАВЫ 1390

Артриты 1391
Опухоли и опухолевидные образования 1403

■ МЯГКИЕ ТКАНИ 1404

Патогенез и общие представления 1404
Опухоли из жировой ткани 1405
Опухоли и опухолевидные образования из фиброзной ткани 1407
Фиброгистиоцитарные опухоли 1409
Опухоли скелетных мышц 1410
Опухоли гладких мышц 1411
Синовиальная саркома 1411

КОСТИ

Воспетая поэтом («О! Бедный Йорик!») за длительную сохранность после смерти костная система имеет большое значение для живого организма: играет важную роль в минеральном обмене и гемопоэзе, определяет размер и форму тела, обеспечивает механическую опору при движении и защищает внутренние органы от повреждения. Кости состоят преимущественно из органического матрикса (*остеоида*) и гидроксиапатита кальция, придающего им прочность и твердость. Однако костная система — это динамичная система, в которой постоянно идут процессы резорбции, обновления и ремоделирования при участии нескольких типов клеток костной ткани, соотношение которых регулируют факторы транскрипции, цитокины и факторы роста (рис. 26.1) [1–3].

Основными типами клеток костной ткани являются:

- *остеогенные клетки-предшественники*. Это плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки, которые располагаются под всей костной поверхностью. При стимуляции факторами роста они дифференцируются в остеобласты. Этот процесс регулируют фактор транскрипции RUNX2/CBFA1 и сигнальный путь WNT/β-катенина (*см.* главу 2) [2, 3];
- *остеобласты и выстилающие клетки кости*. Эти клетки находятся на поверхности кости, синтезируют, транспортируют и упорядочивают многие белки матрикса (рис. 26.2; *см.* далее) и инициируют процессы минерализации. Остеобласты имеют рецепторы, связывающиеся с гормонами-регуляторами (PTH, лептином и эстрогеном), витамином D, цитокинами, факторами роста, белками внеклеточного матрикса [2–6], и экспрессируют факторы, которые регулируют дифференцировку и функции *остеокластов* (*см.* рис. 26.2). При формировании вокруг остеобластов органического матрикса они трансформируются в *остеоциты*. Остеобласты также могут дифференцироваться в неактивные выстилающие клетки кости;
- *остеоциты*. Эти клетки взаимодействуют друг с другом и с выстилающими клетками кости посредством сложной сети цитоплазматических отростков и перекрестных туннелей в матриксе,

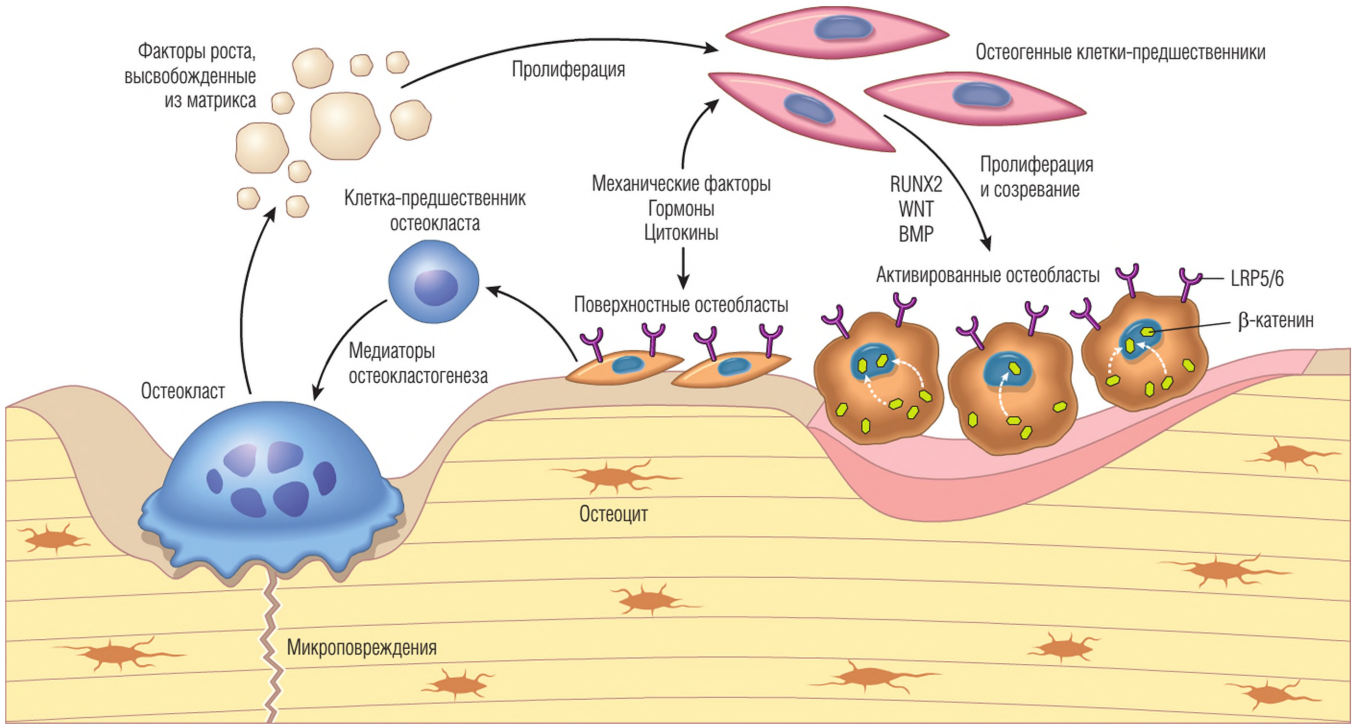


РИС. 26.1 Остеоциты и их взаимодействия. Гормоны, цитокины, факторы роста, молекулы трансдукции сигнала играют важнейшую роль в формировании и созревании костной ткани, обеспечивают взаимодействие остеобластов и остеокластов. Синтез и резорбция костной ткани при ремоделировании — взаимосвязанные процессы, которые контролируют системные факторы и цитокины, некоторые из которых накапливаются в костной ткани. BMP — костный морфогенетический белок; LRP5/6 — рецептор липопротеинов низкой плотности, родственный белкам 5 и 6.

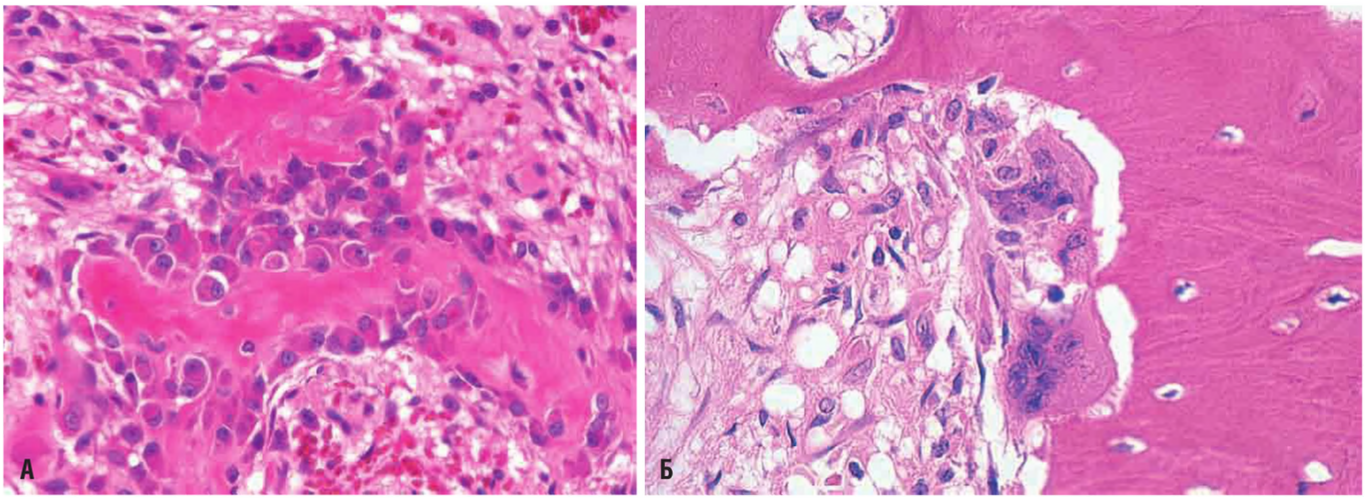


РИС. 26.2 **(А)** Активированные остеобласты синтезируют костный матрикс, окружающий веретенообразные клетки — остеогенные клетки-предшественники. **(Б)** Два остеокласта резорбируют кость.

которые называют *канальцами*. Остеоциты участвуют в контроле уровня кальция и фосфатов в костной ткани, воспринимают механические нагрузки и переводят их в биологические процессы (*механотрансдукция*) [5, 6];

- *остеокласты*. Эти клетки регулируют резорбцию костной ткани. Они развиваются из тех же гемопоэтических клеток-предшественников, что и моноциты и макрофаги. Факторами регуляции созревания и дифференцировки остеокластов являются цитокины и факторы роста: макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), IL-1 и TNF [7, 8]. Зрелые многоядерные остеокласты (содержат 6–12 ядер) формируются путем слияния циркулирующих мононуклеарных остеогенных клеток-предшественников и имеют ограниченный срок жизни (около 2 нед). Остеокласты фиксируются к поверхности кости с помощью интегринов и образуют очаг резорбции (*см.* рис. 26.2Б) — независимый участок внеклеточного пространства, аналогичный вторичным лизосомам. Клеточные мембраны, ограничивающие очаг резорбции, формируют множественные складки (*гофрированную каемку*), тем самым увеличивая площадь его поверхности, в то время как прилегающие к очагу резорбции клетки создают плотный контакт с костью, что предотвращает утечку продуктов резорбции. Остеокласты удаляют минеральные вещества путем создания кислой среды, используя протонный насос, и потребляют органический компонент, расщепляя его протеазами.

Остеокласты продуцируют ряд факторов, регулирующих гомеостаз кости. Механизмы контроля гомеостаза полностью не изучены, но известно несколько наиболее существенных сигнальных путей (рис. 26.3).

Один из сигнальных путей включает три фактора: (1) трансмембранный рецептор RANK, который экспрессируется клетками-предшественниками остеокластов; (2) RANKL, экспрессируемый остеобластами и стромальными клетками костного мозга; (3) остеопротегерин (OPG) — «приманку» для RANKL, которую секретируют остеобласты и некоторые другие клетки. OPG конкурентно связывается с RANKL, препятствуя его взаимодействию с рецептором RANK [9]. При стимуляции RANKL RANK активирует фактор транскрипции NF-κB, который обеспечивает формирование и выживание остеокластов.

Второй сигнальный путь вовлекает в процесс М-КСФ, продуцируемый остеобластами, и его рецептор, расположенный на клетках-предшественниках остеокластов. Активация рецептора М-КСФ приводит к стимуляции активности тирозинкиназы, что крайне важно для дифференцировки остеокластов.

Третий сигнальный путь реализуется через WNT/β-катенин. Клетки стромы костного мозга синтезируют белки WNT. Они, в свою очередь, связываются с рецепторами остеобластов LRP5 и LRP6 (*см.* рис. 26.1), через которые активируют β-катенин и синтез OPG.

Значение этих сигнальных путей подтверждается тем, что редкие зародышевые мутации генов *OPG*, *RANK*, *RANKL* и *LRP5* приводят к тяжелым нарушениям метаболизма костной ткани (*см.* далее).

Синтез и резорбция костной ткани — тесно связанные процессы с тонкой регуляцией на нескольких уровнях. В связи с тем что OPG и RANKL являются антагонистами, интенсивность синтеза или резорбции костной ткани можно регулировать, меняя баланс RANKL и OPG в ту или иную сторону. К системным факторам, влияющим на экспрессию RANKL и OPG, относятся гормоны (PTH, эстроген, тестостерон и глюкокортикоиды), витамин D, воспалительные цитокины (например, IL-1) и факторы роста (например, костный морфогенетический белок). Каждый из них, вероятно, оказывает воздействие на уровень сигнала посредством NF-κB и WNT/β-катенина в остеобластах.

Другой уровень контроля — паракринная регуляция остеобластов и остеокластов, а возможно — и остеоци-

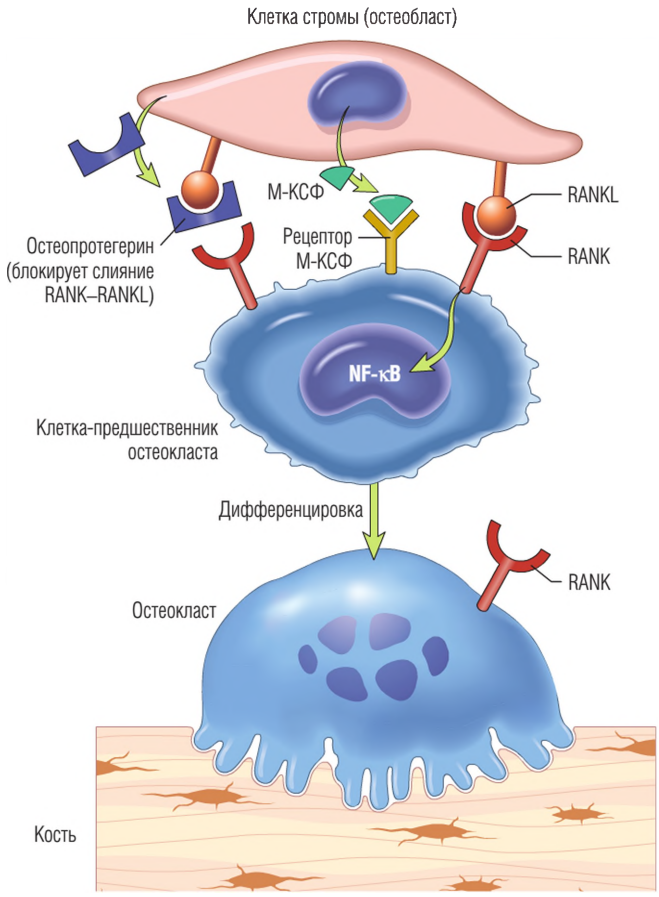


РИС. 26.3 Молекулярные механизмы паракринной регуляции формирования и функционирования остеокластов. Остеокласты развиваются из тех же стволовых клеток, что и макрофаги. Лиганд рецептора-активатора NF-κB (RANKL), ассоциированный с мембраной клеток-предшественников остеокластов, связывается с рецептором-активатором NF-κB (RANK), расположенным на поверхности клеток-предшественников остеокластов. Такое взаимодействие на фоне влияния макрофагального колониестимулирующего фактора (M-КСФ) обусловливает развитие остеокластов из клеток-предшественников. Клетки стромы синтезируют остеопротегерин, который препятствует взаимодействию RANKL с RANK клетки-предшественника остеокласта. Таким образом, остеопротегрин ингибирует дифференцировку остеокластов и предотвращает резорбцию костной ткани. NF-κB — ядерный фактор каппа B.

тов. Остеобласты могут ускорять или тормозить развитие и функцию остеокластов, экспрессируя OPG и RANKL в разных пропорциях. Остеокласты разрушают белки костного матрикса, накопленные посредством взаимодействия остеобластов, факторов роста, цитокинов и ферментов (в частности, коллагеназы), которые связаны с матриксом путями высвобождения и активации, в т.ч. и тех, которые стимулируют функцию остеобластов. Таким образом, при повреждении костной ткани активные вещества попадают в микроокружение и инициируют процесс восстановления ткани (*см.* рис. 26.1).

К белкам костной ткани относятся коллаген типа I и множество неколлагеновых белков, синтезируемых преимущественно остеобластами. Остеобласты депонируют коллаген либо беспорядочно, формируя *незрелую костную ткань*, либо упорядоченно, образуя зрелую *пластинчатую костную ткань* (рис. 26.4). В норме незрелая костная ткань встречается в очагах формирования костей, например в скелете плода и в основании ростовой пластинки. Незрелая костная ткань формируется быстро и равномерно распределяет нагрузку во всех направлениях. Присутствие такой ткани во взрослом организме всегда ассоциируется с какой-либо патологией, хотя само по себе не является признаком конкретной болезни (*см.* далее). Пластинчатая костная ткань, которая постепенно замещает незрелую костную ткань, растет значительно медленнее и является более прочной.

Неколлагеновые белки костной ткани, связанные с костным матриксом, подразделяют на несколько групп в зависимости от их функций (табл. 26.1) [8, 10]. Среди них уникальным для кости является только остеокальцин, по его уровню в сыворотке оценивают активность остеобластов. Цитокины и факторы роста регулируют пролиферацию остеоцитов, их созревание и участвуют в передаче сигнала, играя решающую роль в местной

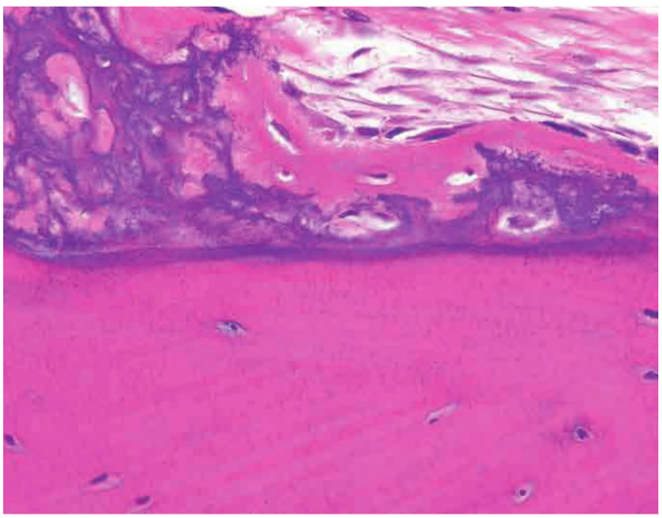


РИС. 26.4 Незрелая костная ткань (*вверху*), расположенная на поверхности энхондральной пластинчатой костной ткани (*внизу*).

ТАБЛИЦА 26.1 Белки костного матрикса

Белки, продуцируемые остеобластами
Коллаген типа I
Белки клеточной адгезии (остеопонтин, фибронектин, тромбоспондин)
Кальцийсвязывающие белки (остеонектин, костный сиалопротеин)
Белки, участвующие в минерализации (остеокальцин)
Ферменты (коллагеназа, щелочная фосфатаза)
Факторы роста (IGF-1, TGF-β, PDGF)
Цитокины (IL-1, IL-6, RANKL)
Белки, поступающие из плазмы
β_2-Микроглобулин
Альбумин

IGF — инсулиноподобный фактор роста; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B; TGF — трансформирующий фактор роста.

активации остеоцитов и в целом в скелетной адаптации к нагрузке [8, 11]. Скелет является уникальной системой, способной менять свою структуру в зависимости от внешних воздействий. Примером служит репозиция зубов при ношении брекетов.

Формирование и ремоделирование костей

Остеоциты, остеобласты и остеокласты функционируют совместно, контролируя синтез и резорбцию костной ткани, и формируют функциональную единицу, именуемую *основной мультиклеточной единицей* (BMU) [12, 13]. В детстве при активном росте скелета преобладает процесс формирования костей. После того как скелет человека достиг зрелости, процессы синтеза и резорбции костной ткани называют *ремоделированием*, его интенсивность зависит от клеточного микроокружения и нагрузки на скелет. У взрослых ежегодно ремоделируются 10% скелетных BMU.

Костная масса у человека достигает пика в юношеском возрасте после прекращения роста, что определяется несколькими факторами: полиморфизмом рецепторов витамина D, LRP5 и LRP6, питанием, физической активностью, возрастом, гормональным статусом. Однако у человека в возрасте после 30 лет начинают преобладать процессы резорбции и происходит постепенное снижение костной массы.

Рост и развитие костей

Морфогенез скелета определяется *гомеобокс-генами*, которые кодируют факторы транскрипции, необходимые для нормального развития скелета [12, 14]. Большинство костей формируется из хрящевых зачатков. На 8-й неделе гестации начинается процесс *энхондральной оссификации*: хрящ разрушается остеокластоподобными клетками и формируется костномозговая полость. Этот процесс продолжается по всему длиннику кости. Одновременно периост диафиза образует остеобласты, скопления которых дают начало формированию кортикального слоя кости. Этот участок кости называют *первичным центром оссификации*. Схожий процесс происходит в эпифизе, обусловливая ремоделирование хряща и формирование костной ткани в центре хрящевого зачатка (*вторичный центр оссификации*). Таким образом, хрящевая пластинка располагается между расширяющимися центрами оссификации и формирует *физис*, или *ростовую пластинку* (рис. 26.5). Хондроциты в составе ростовой пластинки отвечают за рост кости в длину. Они подвергаются изменениям, включающим пролиферацию, рост, созревание и апоптоз. Эти процессы протекают с участием сигнальных путей, включая те, которые вовлекают FGFR и костный морфогенетический белок, белки семейства Hedgehog и PTHRP [15]. В очагах апоптоза происходят минерализация и резорбция матрикса остеокластами, однако основа матрикса сохраняется и играет роль опоры для новообразующейся кости. Основой костного матрикса являются первичные костные трабекулы, которые называют первичным губчатым веществом кости. Схожий процесс идет в основании суставного хряща, за счет чего кость удлиняется и увеличивается площадь суставной поверхности. Кости, развитие которых идет за счет *внутримембранного окостенения*, например череп и латеральные части ключицы, формируются остеобластами, образовавшимися непосредственно из производных мезенхимы. Поскольку костную ткань формируют только остеобласты, рост костей при внутримембранном окостенении происходит за счет осаждения новообразованной костной ткани на предсуществующей поверхности. Этот механизм *аппозиционного роста* является ключом к пониманию процессов роста и развития костей.

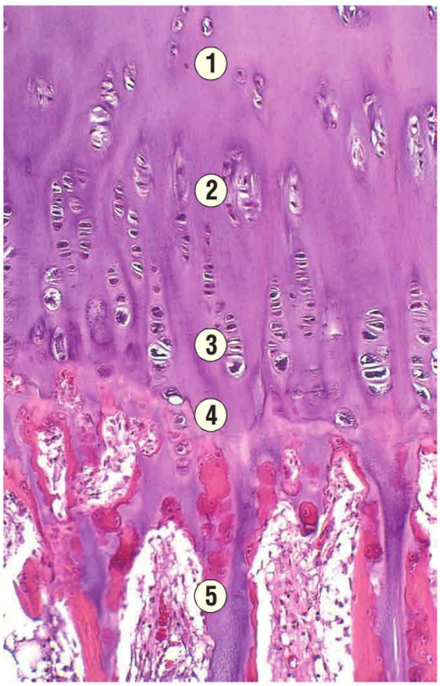


РИС. 26.5 Активная ростовая пластинка с энхондральной оссификацией: 1 — резервная зона; 2 — зона пролиферации; 3 — зона гипертрофии; 4 — зона минерализации; 5 — первичное губчатое вещество.

Сложность развития, функционирования и взаимодействия скелета с другими органами делает его чрезвычайно уязвимым, поэтому неудивительно, что настолько велико количество первичных и вторичных заболеваний костей. Классификация этих заболеваний сложна и нестандартизированна. Рассмотрим эти заболевания в соответствии с их патогенезом.

Нарушения развития остеоцитов, костного матрикса и структуры костей

Врожденные нарушения скелета часто генетически детерминированы и обнаруживаются на самых ранних этапах его формирования. Приобретенные нарушения скелета, напротив, проявляются во взрослом возрасте

[11]. Аномалии развития костей, или *дизостозы*, обусловлены нарушением миграции клеток мезенхимы и формированием костных сращений. Дизостозы обычно ограничены определенными эмбриональными структурами и могут быть результатом мутаций некоторых факторов транскрипции (например, гомеобокс-генов). Мутации регуляторов остеогенеза — сигнальных молекул (например, факторов роста и их рецепторов) и компонентов костного матрикса (например, коллагена типов I и II) — вызывают нарушения формирования хрящевой и костной тканей во всем организме. Такие нарушения называют *дисплазиями* [8, 11, 12, 15–17]. В табл. 26.2 приведена классификация врожденных нарушений скелета и характерных генетических изменений. Многие заболевания можно отнести более чем к одной группе.

ТАБЛИЦА 26.2 Классификация врожденных нарушений скелета и характерных генетических изменений

Заболевание	Ген	Поврежденные молекулы	Фенотип
Дефекты факторов транскрипции, приводящие к нарушению формирования мезенхимы и дифференцировки клеток			
Синполидактилия	*HOXD13*	Фактор транскрипции	Дополнительный сросшийся палец
Синдром Ваарденбурга	*PAX3*	Фактор транскрипции	Потеря слуха, нарушение пигментации, черепно-лицевые нарушения
Синдром Грейга	*GLI13*	Фактор транскрипции	Синполидактилия, черепно-лицевые нарушения
Кампомелическая дисплазия	*SOX9*	Фактор транскрипции	Инверсия пола, нарушение развития скелета
Олигодонтия	*PAX9*	Фактор транскрипции	Врожденное отсутствие зубов
Синдром дисплазии ногтей и надколенника	*LMX1B*	Фактор транскрипции	Гипоплазия ногтей, гипоплазия или аплазия надколенника, дислокация головки лучевой кости, прогрессирующая нефропатия
Синдром Холта–Орама	*TBX5*	Фактор транскрипции	Врожденные аномалии, аномалии верхних конечностей
Ульнарно-маммологический синдром	*TBX3*	Фактор транскрипции	Гипоплазия или отсутствие локтевой кости, третьего–пятого пальцев рук, молочных желез, зубов, замедленное половое созревание
Ключично-черепная дисплазия	*CBFA1*	Фактор транскрипции	Аномалия развития ключиц, дополнительные зубы, наличие дополнительных костей в черепе
Дефекты внеклеточных структурных белков			
Несовершенный остеогенез типов I–IV	*COL1A1, COL1A2*	Коллаген типа I	Ломкость костей, потеря слуха, голубые склеры, несовершенный дентиногенез
Ахондрогенез II	*COL2A1*	Коллаген типа II	Короткое туловище, значительное укорочение конечностей, относительно большой череп, уплощенное лицо
Гипохондрогенез	*COL2A1*	Коллаген типа II	Короткое туловище, укорочение конечностей, относительно большой череп, уплощенное лицо
Синдром Стиклера	*COL2A1*	Коллаген типа II	Миопия, отслойка сетчатки, потеря слуха, уплощенное лицо, ранний остеоартрит
Множественная эпифизарная дисплазия	*COL9A2*	Коллаген типа IX	Нормальный или низкий рост, мелкие эпифизы, ранний остеоартрит
Метафизарная хондродисплазия Шмида	*COL10A1*	Коллаген типа X	Умеренно короткое тело, искривление нижних конечностей, высокий таз, выпуклые метафизы
Дефекты гормонов и сигнальных путей, приводящих к нарушению пролиферации и созревания хондроцитов и остеобластов			
Брахидактилия, тип C	*CDMP1*	Сигнальная молекула	Укорочение пястных костей и фаланг
Метафизарная хондроплазия Янсена	*PTHRP*	Рецептор	Короткие искривленные верхние и нижние конечности, клинодактилия, лицевые нарушения, гиперкальциемия, гипофосфатемия
Ахондроплазия	*FGFR3*	Рецептор	Низкий рост, укорочение конечностей, искривление черепа, недостаточность среднего отдела лицевого черепа
Гипохондроплазия	*FGFR3*	Рецептор	Непропорциональное укорочение туловища, микромелия, относительная макроцефалия
Танатофорная карликовость	*FGFR3*	Рецептор	Выраженное укорочение и искривление конечностей, нарушение развития лицевого черепа, запавший нос
Синдром Крузона	*FGFR2*	Рецептор	Краниосиностоз
Синдром остеопороза и псевдоглиомы	*LRP5*	Рецептор	Врожденная или проявляющаяся в раннем детстве потеря зрения, ломкость костей

[Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development — transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125–132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development — matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227–233, 1997; Superti-Furga A et al.: Molecularpathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet 106:262–293, 2001.]

ПАТОЛОГИЯ ЯДЕРНЫХ БЕЛКОВ И ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ

Врожденные аномалии костной системы встречаются достаточно редко. Самые распространенные нарушения — неполноценное развитие кости (например, врожденное отсутствие фаланги, ребра или ключицы), формирование дополнительных костей (ребер или пальцев), сращение двух пальцев (*синдактилия*) или развитие длинных пальцев по типу лап паука. Некоторые патологии являются результатом нарушения формирования мезенхимальных зачатков и дифференцировки их в хрящевые структуры и ассоциируются с генетическими нарушениями, вовлекающими факторы транскрипции, особенно гомеобокс-гены и некоторые цитокины [8, 11]. Примером является мутация гомеобокс-гена *HOXD13*, проявляющаяся формированием дополнительного пальца между третьим и четвертым пальцами руки, а в некоторых случаях — синдактилией [12].

Инактивирующая мутация *RUNX2*, кодирующего факторы транскрипции, необходимые для остеобластогенеза и активации части хондроцитов, проявляется *ключично-черепной дисплазией* — аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся персистированием родничков, длительным формированием швов черепа, наличием дополнительных костей в черепе, поздним прорезыванием коренных зубов, недоразвитием ключиц и низким ростом.

ДЕФИЦИТ ГОРМОНОВ И НАРУШЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСДУКЦИИ СИГНАЛА

Ахондроплазия — самая частая аномалия ростовой пластинки и основная причина карликовости. Ахондроплазия обусловлена мутациями *FGFR3* [11]. В норме активация FGFR3 ингибирует пролиферацию хондроцитов, но при ахондроплазии этот рецептор постоянно активен, что подавляет рост хряща.

Ахондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, в ≈ 80% случаев обусловленное спонтанными мутациями в отцовском аллеле. У носителей мутации укорочены проксимальные отделы конечностей, при этом тело имеет относительно нормальную длину, но голова вытянута, лоб выпуклый, основание носа широкое. Нарушения скелета обычно не ассоциируются со снижением интеллекта, продолжительности жизни или репродуктивной функции.

Танатофорная карликовость — наиболее распространенная фатальная форма карликовости (1 : 20 тыс. живорожденных). Танатофорная карликовость обусловлена активирующими мутациями гена *FGFR3*, которые отличаются от мутаций при ахондроплазии [11]. Признаки заболевания: микромелия, относительная макроцефалия, узкая грудная клетка и конусообразный живот.

Недоразвитие грудной полости приводит к дыхательной недостаточности (часто пациенты умирают сразу после рождения или в неонатальном периоде). При гистологическом исследовании выявляются снижение пролиферации хондроцитов в ростовой пластинке и слабо выраженное окостенение.

Увеличение костной массы может быть проявлением многих заболеваний. Часть из них обусловлена активирующими мутациями гена, кодирующего LPR5 (поверхностный рецептор, ответственный за активацию сигнального пути WNT/β-катенина в остеобластах). К таким заболеваниям относятся *эндостальный гиперостоз, болезнь Ван Бухема* и *аутосомно-доминантный остеопетроз типа 1*. Они характеризуются увеличением костной массы, в т.ч. утолщением надкостницы, увеличением и удлинением нижней челюсти, повышением плотности костной ткани свода черепа; у некоторых пациентов формируется небный валик.

Инактивирующие мутации *LPR5* приводят к развитию *синдрома остеопороза и псевдоглиомы*. При этом заболевании склонность к переломам обусловлена неполноценным развитием костной ткани.

ДЕФЕКТЫ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Взаимодействия органических компонентов костного матрикса крайне сложны и являются предметом научных исследований. Значение внеклеточных структурных белков костной ткани подтверждено заболеваниями, ассоциированными с нарушением метаболизма разных типов коллагена, участвующих в формировании хрящей (коллаген типов I, II, IX, X и XI). Диапазон клинических проявлений очень широк: от раннего остеопороза до фатальной патологии.

Нарушения коллагена типа I

Несовершенный остеогенез, или *болезнь хрупких костей*, — фенотипическое проявление заболевания, вызванного нарушением синтеза коллагена типа I. Это самое частое наследственное заболевание соединительной ткани, поражающее преимущественно кости. В процесс вовлекаются и другие ткани, богатые коллагеном типа I (ткани суставов, глаз, ушей, кожи, зубов). Несовершенный остеогенез обычно обусловлен аутосомно-доминантными мутациями (известно более 800 видов) генов, кодирующих α_1- и α_2-цепи коллагена [19]. Многие из этих мутаций влияют на процессы замещения оснований глицерина в третичной структуре белка. Клинико-генетические характеристики несовершенного остеогенеза определяются локализацией мутантного белка. Мутации, вызывающие снижение синтеза нормального коллагена, ассоциируются со слабо выраженными нарушениями скелета. При тяжелом течении заболевания или фатальных формах в результате мутаций синтезируется аномальная полипептидная цепь коллагена, которая не формирует третичную структуру. Недавно было доказано, что три редких варианта несовершенного остеогенеза обусловлены мутациями гена хрящ-ассоциированного белка (CRTAP) и лейцин-пролин-обогащенного протеогликана 1 (LEPRE1) [20].

Несовершенный остеогенез имеет 4 основных клинических типа, отличающихся по тяжести проявлений (табл. 26.3). *Тип II* находится на границе спектра и характеризуется тяжелым течением, обусловливающим 100% летальность во внутриутробном или раннем

ТАБЛИЦА 26.3 Типы несовершенного остеогенеза

Тип	Совместимость с жизнью	Тип наследования	Дефект коллагена	Основные клинические проявления
I	Совместим	Аутосомно-доминантный	Снижение синтеза про-α_1-цепи коллагена типа I Аномалии про-α_1-цепи или про-α_2-цепи коллагена типа I	Постнатальные переломы, голубые склеры Нормальный рост, хрупкость скелета, несовершенный дентиногенез, нарушение слуха, слабость суставного аппарата, голубые склеры
II	Смерть в перинатальном периоде	В большинстве случаев аутосомно-рецессивный В некоторых случаях аутосомно-доминантный Новые мутации?	Аномально короткая про-α_1-цепь коллагена типа I Нестабильная третичная структура Аномалия или дефицит про-α_2-цепи коллагена типа I	Внутриутробная гибель плода или смерть через несколько дней после рождения Деформация и выраженная хрупкость скелета, множественные переломы Голубые склеры
III	Совместим	Аутосомно-доминантный (75%) Аутосомно-рецессивный (25%)	Нарушение структуры про-α_2-цепи коллагена типа I Неполноценное формирование третичной структуры	Прогрессирующая деформация скелета Задержка роста, множественные переломы, прогрессирующий кифосколиоз, голубые склеры, светлеющие после рождения, нарушения слуха, несовершенный дентиногенез
IV	Совместим	Аутосомно-доминантный	Короткая про-α_2-цепь коллагена типа I Нестабильная третичная структура	Постнатальные переломы, нормальные склеры Умеренная хрупкость скелета, низкий рост, иногда несовершенный дентиногенез

перинатальном периоде. При типе II отмечаются выраженная хрупкость костей и множественные переломы во время внутриутробного развития (рис. 26.6). Пациенты с заболеванием *типа I* растут и развиваются нормально, однако в детстве часто происходят переломы, частота которых значительно снижается к половому созреванию. Клиническими проявлениями заболевания также являются *голубые склеры* из-за снижения содержания коллагена и повышения прозрачности склер, *снижение слуха*, обусловленное нейросенсорными нарушениями и патологией костного аппарата внутреннего уха, *нарушение развития зубов* из-за дефицита дентина (мелкие, неправильной формы, синевато-желтого цвета). Основным признаком несовершенного остеогенеза любого типа является малое количество костной ткани, что приводит к развитию остеопороза с выраженным истончением надкостницы и ослаблением костных трабекул.

Нарушения коллагена типов II, IX, X и XI

Коллаген типов II, IX, X и XI является важным структурным компонентом гиалиновых хрящей. Мутации генов этих белков нечасты, но вызывают нарушения широкого диапазона: от совместимых с жизнью, но вызывающих раннюю дегенерацию суставов до фатальных для плода (*см.* табл. 26.2). При тяжелых формах заболевания хондроциты не секретируют молекулы коллагена типа II, в результате кости формируются неполноценно. При более мягком течении заболевания синтезируется аномальный белок.

НАРУШЕНИЕ ФОЛДИНГА И ДЕГРАДАЦИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ

Мукополисахаридозы (*см.* главу 5) — группа лизосомных болезней накопления, обусловленных дефицитом ферментов, расщепляющих дерматансульфат, гепарансульфат и кератансульфат. Большинство поврежденных ферментов являются кислыми гидролазами. В норме мезенхимальные клетки, особенно хондроциты, метаболизируют мукополисахариды внеклеточного матрикса. Частым проявлением мукополисахаридоза является нарушение формирования гиалинового хряща, в т.ч. хрящевых зачатков, ростовой пластинки, хрящей ребер и суставных поверхностей. Неудивительно, что многие пациенты имеют невысокий рост, аномалии развития грудной стенки и деформированные кости.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

Остеопетроз, также известный как *мраморная болезнь*, *болезнь Альберс-Шенберга*, относится к группе генетических заболеваний, характеризующихся снижением резорбции костной ткани и диффузным симметричным склерозом костей, обусловленным нарушением формирования или неполноценным функционированием остеокластов (рис. 26.7). Кости при остеопетрозе

РИС. 26.6 Рентгенограмма скелета плода с несовершенным остеогенезом типа II, приведшим к гибели плода. Обратите внимание на множественные переломы почти всех костей и укорочение конечностей.

РИС. 26.7 Рентгенограмма верхней конечности пациента с остеопетрозом. Кости диффузно склерозированы, дистальные метафизы локтевой и лучевой костей плохо сформированы (колбы Эрленмейера).

имеют каменистую плотность, однако очень хрупкие и ломаются легко, как кусок мела. Формы остеопетроза выделены по клинической картине (легкое и тяжелое течение заболевания) и типу наследования (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный остеопетроз). Самые частые формы заболевания — аутосомно-доминантная легкого течения и аутосомно-рецессивная тяжелого течения.

Патогенез. В экспериментах на животных было установлено, что остеопетроз может быть вызван широким спектром мутаций генов, включая гены *М-КСФ*, *RANK* и *OPG*, которые регулируют формирование и функции остеокластов [21]. У больных снижено количество остеокластов.

Большинство мутаций, которые лежат в основе остеопетроза, связаны с процессом закисления микросреды остеокластов, необходимого для растворения гидроксиапатита кальция в костном матриксе.

Например, к аутосомно-доминантному остеопетрозу приводят мутации гена *CA2*, кодирующего фермент карбоангидразу II [21]. Карбоангидраза II необходима остеокластам и клеткам канальцев почек для продуцирования протонов из воды и углекислого газа. При отсутствии карбоангидразы II не происходит закисления среды остеокластов и резорбции гидроксиапатита, блокируется закисление мочи в канальцах почек.

Причинами аутосомно-рецессивного остеопетроза могут быть: (1) мутации гена *CLCN7*, в результате которых нарушается функция H^+-АТФазы (протонной помпы на мембране остеобластов) [21]; (2) мутации гена *TCIRG1*, кодирующего компоненты H^+-АТФазы (более тяжелый остеопетроз); (3) мутации гена *RANKL* (менее тяжелый остеопетроз).

Морфология. Морфологически остеопетроз определяют по степени снижения активности остеокластов. В костях отсутствует костномозговой канал, концы длинных костей имеют характерную колбообразную деформацию (колбы Эрленмейера). Питательные отверстия в диафизах имеют малый диаметр, в результате чего сдавливаются проходящие через них нервы. Губчатое вещество кости, исчезающее в процессе нормального роста скелета, сохраняется и заполняет костномозговые полости, не оставляя места для гемопоэтической ткани и препятствуя формированию зрелых костных трабекул (рис. 26.8). Эти нарушения обусловливают хрупкость костей и частые их переломы. Количество остеокластов может быть нормальным, увеличенным или сниженным в зависимости от генетических изменений.

Клинические признаки. Тяжелый остеопетроз — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание,

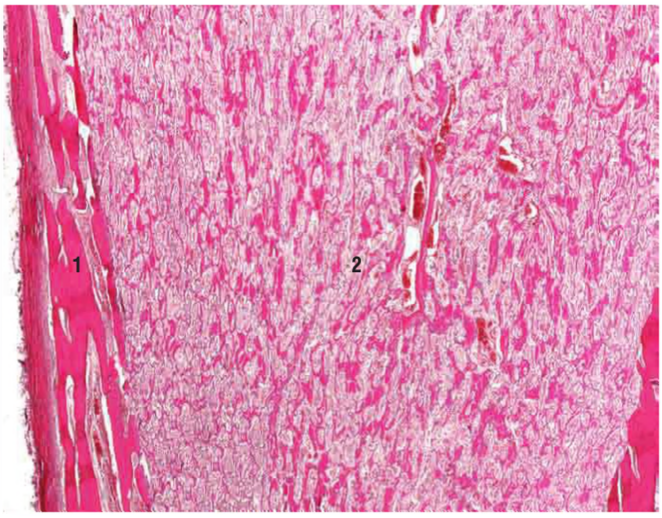


РИС. 26.8 Срез проксимального диафиза большеберцовой кости плода с остеопетрозом. Кортикальный слой (1) присутствует, но костномозговая полость (2) заполнена первичным губчатым веществом, которое вытесняет элементы гемопоэза.

ТАБЛИЦА 26.4 Категории генерализованного остеопороза

Первичный
Постменопаузальный
Сенильный
Идиопатический
Вторичный
Эндокринные нарушения
Гиперпаратиреоз
Гипертиреоз
Гипотиреоз
Гипогонадизм
Опухоли гипофиза
Сахарный диабет
Болезнь Аддисона
Опухоли
Множественная миелома
Карциноматоз
Желудочно-кишечные нарушения
Нарушение абсорбции нутриентов
Алиментарный дефицит
Инфекционное заболевание печени
Дефицит витаминов C, D
Лекарственные препараты и другие химические вещества
Антикоагулянты
Химиотерапевтические препараты
Кортикостероиды
Противосудорожные средства
Алкоголь
Особые состояния
Несовершенный остеогенез
Иммобилизация
Болезнь легких
Гомоцистинурия
Анемия

обычно проявляющееся во время внутриутробного развития или непосредственно после рождения. Часто наблюдаются переломы, анемия и гидроцефалия, которые становятся причинами смерти. У пациентов, переживших детский возраст, отмечаются дефекты черепно-мозговых нервов (атрофия зрительного нерва, глухота, паралич лица) и рецидивирующие (часто фатальные) инфекции, обусловленные недостаточным гемопоэзом, часто развивается синдром гепатоспленомегалии. Легкий аутосомно-доминантный остеопетроз не проявляется до взрослого возраста, и диагноз в таких случаях ставят по рентгенограммам на основании частых множественных переломов. У таких пациентов также могут быть нарушения черепно-мозговых нервов и анемия.

Остеопетроз — первое генетическое заболевание, которое стали лечить трансплантацией костного мозга, поскольку остеокласты развиваются из клеток-предшественников моноцитов. Костный мозг донора начинает продуцировать нормально функционирующие остеокласты, что позволяет справиться со многими костными проявлениями болезни.

УМЕНЬШЕНИЕ КОСТНОЙ МАССЫ

Остеопороз — это заболевание, при котором костная ткань разрежается, снижается костная масса, а сопутствующие структурные изменения усиливают предрасположенность к переломам. Заболевание может быть ограниченным (в отдельной кости или области), например *остеопороз ненагруженной конечности*, или вовлекать весь скелет, как это происходит при *метаболической болезни костей*. Генерализованный остеопороз может быть первичным или вторичным, обусловленным широким спектром состояний (табл. 26.4).

При использовании термина «остеопороз» непрофессионалами обычно речь идет о сенильном и постменопаузальном остеопорозе, когда из-за физиологического снижения плотности костной ткани повышается вероятность переломов. В США ежегодно регистрируют 1 млн переломов на фоне остеопороза, а на лечение таких пациентов затрачивают около 14 млрд долларов, поэтому крайне важны профилактика и своевременное лечение остеопороза.

Патогенез. Костная масса у человека достигает пика в юношеском возрасте и определяется в основном наследственными факторами, особенно полиморфизмом генов, влияющих на метаболизм костной ткани (*см.* далее) [22]. Большое значение также имеют физическая активность, диета и гормональный статус. После достижения пика костной массы с каждым циклом резорбции и ремоделирования костной ткани растет ее дефицит. Ежегодное снижение костной массы составляет ≈ 0,7%, что является нормальным физиологическим процессом для обоих полов, но более интенсивным среди представителей европеоидной расы. Разница в показателях пика костной массы у разных рас и у мужчин и женщин свидетельствует о том, что некоторые популяции более подвержены остеопорозу.

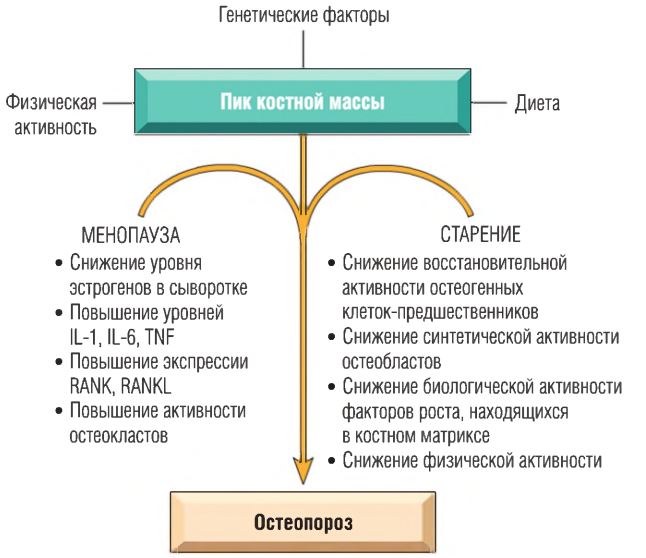


РИС. 26.9 Патофизиология постменопаузального и сенильного остеопороза (*см.* текст). IL — интерлейкин; RANK — рецептор-активатор ядерного фактора каппа B; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа B; TNF — фактор некроза опухолей.

Изучение механизмов молекулярных взаимодействий в костной ткани позволило сформулировать новые гипотезы патогенеза остеопороза (рис. 26.9):

- *возрастные изменения в остеоцитах и костном матриксе*. Оказывают большое влияние на метаболизм костной ткани. При сравнении остеобластов молодых людей и лиц старшего возраста видно, что у последних остеобласты имеют меньший потенциал к пролиферации и биосинтезу [23]. Кроме того, белки внеклеточного матрикса (например, факторы роста, оказывающие митогенное воздействие и стимулирующие синтетическую активность остеобластов) со временем теряют свои биологические свойства, что приводит к снижению способности организма синтезировать костную ткань. Такой вариант остеопороза называют *сенильным* (*старческим*) *остеопорозом*. Это вариант с низким обменом веществ;
- *снижение физической активности*. Приводит к уменьшению плотности костной ткани, что подтверждено в эксперименте на животных, т.к. механические нагрузки стимулируют ремоделирование кости. Потеря костной ткани в иммобилизированной или парализованной конечности, снижение массы скелета у астронавтов в отсутствие гравитации в течение длительного времени и увеличение костной массы у спортсменов являются примерами значения физической нагрузки для формирования кости. Поскольку основным источником нагрузки на кости скелета служат мышечные сокращения, то силовые упражнения (например, подъем тяжестей) более эффективны для увеличения костной массы, чем аэробные упражнения (например, бег трусцой). Снижение физической активности пожилыми людьми влияет на развитие у них сенильного остеопороза;
- *генетические факторы*. Доказано, что в 60–80% случаев плотность костной ткани является генетически детерминированной. В исследовании GWAS были выявлены наиболее важные гены — *RANKL*, *OPG* и *RANK* [24], кодирующие ключевые белки-регуляторы функций остеокластов. Также важными являются локус MHC (возможно, регулирующий метаболизм кальция при воспалении) и ген рецептора эстрогена (*см.* далее). Некоторые исследователи отмечают также роль генов рецепторов витамина D и LRP5;
- *баланс кальция, поступающего с пищей*. Было показано, что в диете девочек-подростков часто отмечается недостаточное количество кальция (у мальчиков такой проблемы, как правило, нет). Дефицит кальция наблюдается в период быстрого роста костей, что задерживает достижение пика костной массы и увеличивает риск развития остеопороза в будущем. Дефицит кальция, повышенный уровень PTH и снижение уровня витамина D может иметь большое значение при развитии сенильного остеопороза;
- *влияние гормонов*. В течение 10 лет после менопаузы ежегодное снижение костной массы составляет 2% в трубчатых костях и 9% в губчатых костях. Через 30–40 лет после менопаузы вещество трубчатых костей может уменьшиться на 35%, губчатых — на 50%. Таким образом, женщины в постменопаузе более подвержены переломам из-за остеопороза, чем мужчины того же возраста. Главным фактором этого феномена является дефицит эстрогенов в менопаузе. Приостановить потерю костной ткани позволяет заместительная гормональная терапия. Влияние эстрогенов на костную ткань опосредовано цитокинами. Повышенный уровень эстрогенов, вероятно, приводит к повышению секреции провоспалительных цитокинов моноцитами крови и клетками костного мозга. Цитокины стимулируют дифференцировку и активность остеокластов за счет активации RANKL и угнетения экспрессии OPG. Компенсаторная активность остеобластов при этом возрастает недостаточно, что приводит к снижению плотности костной ткани и развитию остеопороза с высоким уровнем метаболизма кости.

Морфология. При постменопаузальном и сенильном остеопорозе (рис. 26.10) поражается весь скелет, однако некоторые его отделы больше других подвержены этой патологии. При *постменопаузальном остеопорозе* активность остеокластов наиболее высока в костях с большой площадью поверхности, например в губчатом веществе тел позвонков. Трабекулы кости перфорируются, истончаются и теряют свои опорные свойства, что приводит к множественным микроскопическим переломам и разрушению тела позвонка. При *сенильном остеопорозе* компактный слой кости истончается за счет субпериостальной и эндостальной резорбции, рас-

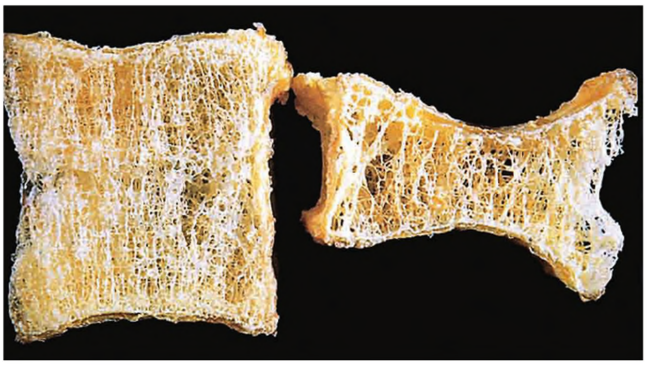


РИС. 26.10 Остеопороз тела позвонка (*справа*) с выраженным укорочением и компрессионным переломом в сравнении с нормальным позвонком. При остеопорозе наблюдаются утрата горизонтальных трабекул и утолщение вертикальных трабекул.

ширяется система гаверсовых каналов. При тяжелом течении заболевания гаверсова система настолько расширена, что компактное костное вещество приобретает строение губчатого костного вещества.

Клинические признаки. Клинические проявления остеопороза зависят от того, какие кости скелета поражены. Переломы тел позвонков болезненны и происходят обычно в грудном или поясничном отделе. Множественные переломы позвоночника могут привести к выраженной деформации позвоночного столба (включая кифосколиоз и поясничный лордоз) и уменьшению роста. Часто наблюдаются осложнения переломов, например пневмония или эмболия легочной артерии при переломе шейки бедра, таза или позвоночника. Осложнения переломов нередко становятся причиной летального исхода (40–50 тыс. смертей в год).

Остеопороз не виден на рентгенограмме вплоть до утраты 30–40% костной ткани. Изменение уровня кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы в крови также не является диагностическим признаком.

Таким образом, остеопороз — диагностически сложное заболевание, протекающее бессимптомно до развития значительной хрупкости костей. Лучшими методами оценки плотности костной ткани без биопсии являются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и количественная компьютерная томография (КТ).

Профилактика и лечение сенильного и постменопаузального остеопороза заключается в физических упражнениях, приеме препаратов кальция и витамина D, а также лекарственных средств, в основном бисфосфонатов, взаимодействующих с костной тканью и ингибирующих остеокласты.

ДИСФУНКЦИЯ ОСТЕОКЛАСТОВ

В развитии *болезни Педжета костей* (или *деформирующего остеита*) можно выделить 3 последовательные фазы: (1) остеолитическую фазу; (2) остеокластоостеобластическую фазу, заканчивающуюся преобладанием активности остеобластов; (3) фазу остеосклероза (рис. 26.11). В процессе заболевания происходит

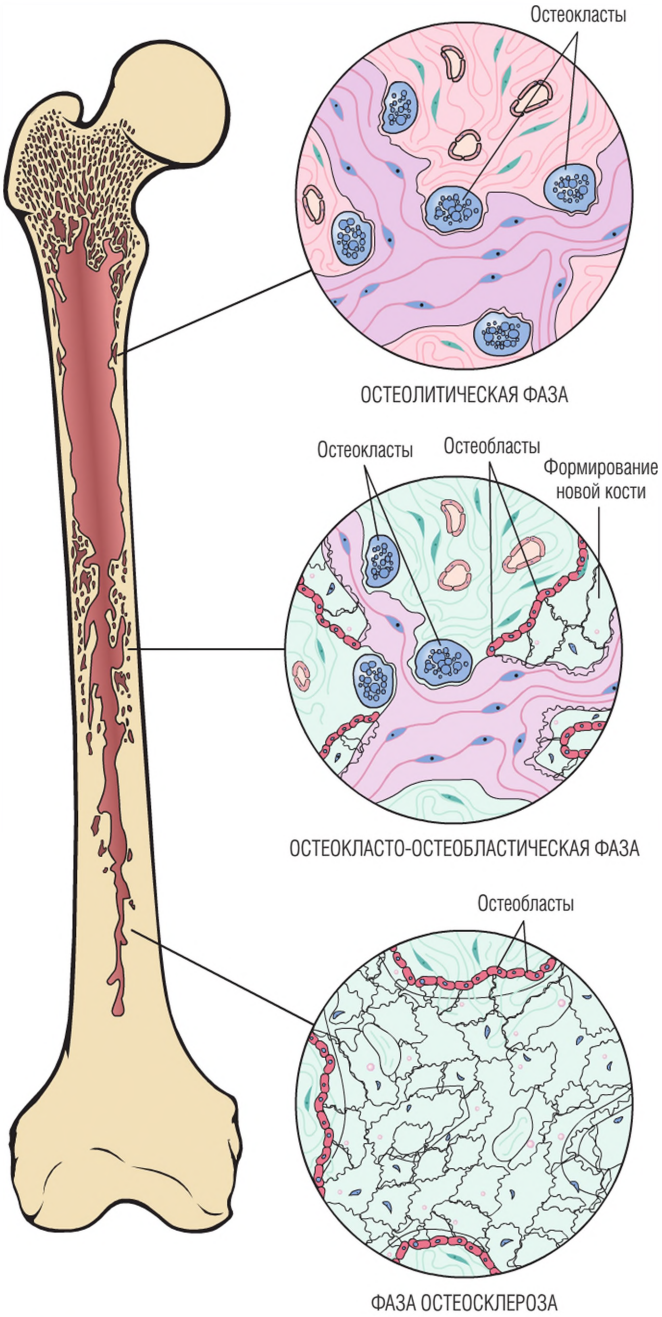


РИС. 26.11 Развитие болезни Педжета костей.

увеличение костной массы, однако новообразованные кости являются структурно неполноценными.

Болезнь Педжета костей обычно манифестирует в пожилом возрасте (средний возраст — 70 лет) и прогрессирует. Интересны различия в распространении заболевания как в отдельных странах, так и мире в целом. Болезнь Педжета костей распространена среди населения Англии, Франции, Австрии, некоторых регионов Германии, Австралии, Новой Зеландии и США. В Скандинавии, Китае, Японии и Африке встречается редко. Точную распространенность заболевания определить сложно из-за того, что оно часто протекает бессимптомно. Считается, что в США ≈ 1% населения

старше 40 лет страдает болезнью Педжета костей, в Англии — 1,6% женщин и 2,5% мужчин старше 55 лет. Исследования показали, что за последние 25–30 лет снижается распространенность заболевания и уменьшается количество случаев тяжелой болезни Педжета костей.

Патогенез. Причина болезни Педжета костей остается неясной. Предполагается участие в патогенезе как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Риск развития заболевания у ближайших родственников пациентов с болезнью Педжета костей в ≈ 7 раз выше, чем в группе контроля [25]. От 15 до 40% пациентов с болезнью Педжета костей имеют отягощенный семейный анамнез и аутосомно-доминантный тип наследования. В 40–50% наблюдений наследственной болезни Педжета костей и в 5–10% случаев спорадической болезни Педжета костей выявляются мутации гена *SQSTM1*. В результате этих мутаций повышается активность NF-κB посредством активации сигнала RANK, что приводит к увеличению активности остеокластов и усилению предрасположенности к болезни. При наследственных заболеваниях, имеющих схожие с болезнью Педжета костей проявления, например при массивном наследственном остеолизисе, массивной гиперплазии скелета, наследственных синдромах, включая миопатию и лобно-височную деменцию, а также при ранней манифестации болезни Педжета костей и ювенильной болезни Педжета костей обнаруживаются мутации *RANKL* и *RANK/OPG*.

Когда Джеймс Педжет впервые описал эту болезнь в 1876 г., он трактовал изменения скелета как воспалительные (так и появился термин «деформирующий остеит»). Долгое время предполагали участие в патогенезе заболевания парамиксовирусной инфекции, но эта гипотеза подтверждения не нашла.

Морфология. Болезнь Педжета костей характеризуется очагами выраженных гистологических изменений в зависимости от фазы и локализации поражения. В итоге пластинчатая кость становится *мозаичной*. В пораженных костях наблюдаются бессистемно ориентированные структурные единицы (рис. 26.12). В начальной остеолитической фазе заболевания обнаруживаются участки повышенной активности остеокластов и очаги резорбции костной ткани. Остеокласты атипично большие, содержат больше ядер, чем в норме (норма 10–12 ядер); некоторые клетки содержат около 100 ядер. Остеокласты присутствуют и в остеокласто-остеобластической фазе болезни, при этом остеогенная поверхность кости покрыта активированными остеобластами. Костный мозг, прилегающий к поверхности формирующейся кости, замещается рыхлой соединительной тканью с большим количеством остеогенных клеток-предшественников и множественными кровеносными сосудами, обеспечивающими транспорт питательных веществ в костной ткани и продуктов распада от метаболически активных участков костной ткани. Вновь образованная кость может быть зрелой или незрелой, однако впоследствии она в любом случае будет полностью замещена зрелой костной тканью. По мере созревания мозаичного участка и снижения активности остеогенеза фиброваскулярная ткань заменяется костным мозгом. В результате кость остается неполноценной: крупнее, чем в норме, и состоит из грубых утолщенных трабекул и мягкого пористого компактного слоя. Кость теряет свои опорные свойства, становится чувствительной к нагрузкам и подвержена переломам.

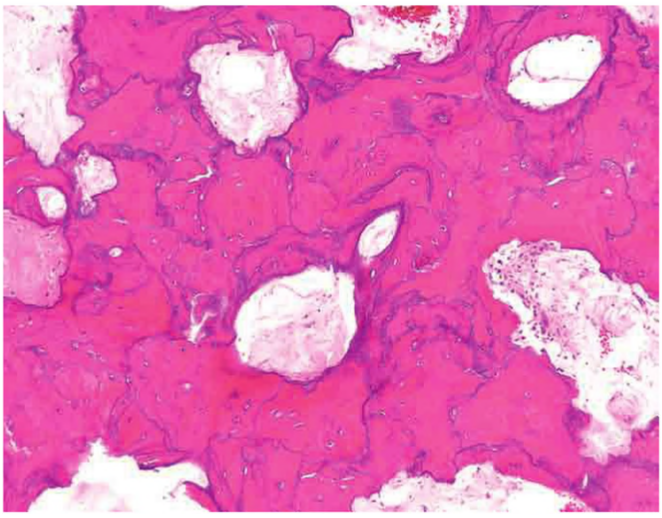


РИС. 26.12 Мозаичность трубчатой кости, патогномоничная для болезни Педжета костей.

Клинические признаки. Клинические проявления болезни Педжета костей разнообразны и зависят от фазы заболевания и локализации поражения. В большинстве случаев болезнь протекает с умеренной тяжестью и является случайной находкой при рентгенографии. Моноостальная форма болезни Педжета костей наблюдается в ≈ 15% случаев, остальные случаи представлены полиостальной формой заболевания. Кости осевого скелета и проксимальные отделы бедренных костей вовлекаются в 80% случаев. Заболевание может поражать любую кость организма, однако ребра, мелкие кости конечностей, берцовые кости поражаются крайне редко.

В области пораженной кости часты болевые ощущения. Боль обусловлена микропереломами или чрезмерным ростом кости, что приводит к сдавлению структур костного мозга и нервных корешков. Увеличение краниофациального скелета может привести к *костному леонтиазу*, в результате голова становится настолько тяжелой, что пациент с трудом удерживает ее в вертикальном положении. Результатом истончения пораженных костей может стать деформация основания черепа (*платибазия*) и компрессии структур задней черепной ямки. Изменения передней поверхности бедренной кости и костей голени приводят к деформации головки бедренной кости и развитию *тяжелого вторичного остеоартрита*.

Переломы — частое осложнение этого заболевания. Чаще всего происходят переломы длинных трубчатых костей нижних конечностей. Компрессионные переломы позвоночника приводят к деформации спинного мозга и кифозу. Из-за обильной васкуляризации кожа над пораженной костью обычно имеет повышенную температуру, а при тяжелом течении полиостальной

формы заболевания изменение кровотока может привести к явлениям сердечной недостаточности.

В пораженных костях могут развиваться опухоли и опухолевидные новообразования. Среди доброкачественных поражений: гигантоклеточная опухоль, гигантоклеточная гранулема, экстрамедуллярные очаги кроветворения. Самым тяжелым осложнением является саркома (обычно фибро- или остеосаркома). Ее частота составляет 0,7–0,9% всех наблюдений болезни Педжета костей и 5–10% при тяжелой полиоссальной форме заболевания. Саркома обычно локализуется в длинных трубчатых костях, костях таза, черепа и позвоночника.

Диагноз «болезнь Педжета костей» обычно ставят по результатам рентгенологического исследования. Пораженная кость обычно увеличена, имеет толстое разреженное компактное вещество (рис. 26.13). Активная форма болезни проявляется клиновидным очагом лизиса, процесс может прогрессировать со скоростью 1 см в год, распространяясь по длиннику кости [26]. У многих пациентов выявляются повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови и увеличение выведения гидроксипролина с мочой.

При отсутствии злокачественных трансформаций болезнь Педжета костей обычно не является жизнеугрожающим состоянием. У большинства пациентов заболевание проявляется лишь некоторыми симптомами, которые купируются приемом препаратов кальция и бифосфонатов.

РИС. 26.13 Тяжелая форма болезни Педжета костей. Искривленная большеберцовая кость, пораженный участок вытянут, склерозирован, имеет неравномерные утолщения кортикального слоя и губчатого вещества кости.

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Рахит и остеомаляция

Рахит и остеомаляция — это нарушения минерализации матрикса костной ткани, чаще всего из-за дефицита витамина D или метаболических расстройств. Термин «рахит» используют в педиатрии для описания деформации скелета в результате нарушения роста костей. У взрослых подобное состояние описывают термином «остеомаляция», т.к. причиной является неполноценная минерализация во время ремоделирования костной ткани. Последствия остеомаляции — остеопения и предрасположенность к переломам. Подробно рахит и остеомаляция рассмотрены в главе 9.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз подразделяют на *первичный* и *вторичный* (*см.* главу 24). Первичный гиперпаратиреоз развивается на фоне гиперплазии или опухоли паращитовидной железы (чаще аденомы), вторичный — вследствие длительной гипокальциемии в результате компенсаторной гиперсекреции ПТН. Повышение уровня ПТН обусловлено остеобластами, вырабатывающими факторы, которые стимулируют активность остеокластов.

Так происходит резорбция костной ткани, определяющая костную манифестацию гиперпаратиреоза.

Необходимо отметить следующее:

- при гиперпаратиреозе, как и при других метаболических нарушениях костей, поражается весь скелет, хотя отдельные участки могут быть более или менее сохранны;
- выраженные изменения при хроническом гиперпаратиреозе, в частности *фиброзно-кистозный остеит*, в настоящее время наблюдаются редко, т.к. гиперпаратиреоз удается диагностировать по анализу крови на бессимптомных стадиях и вылечить;
- вторичный гиперпаратиреоз обычно протекает легче и не так длительно, как первичный, поэтому нарушения скелета выражены несильно.

Морфология. По неизвестным причинам повышение активности остеокластов при гиперпаратиреозе происходит в первую очередь в трубчатых костях (субпериосте, эндоосте, структурах остеонов), а поражение губчатых костей не так выражено. Резорбция субпериоста приводит к истончению кортикального слоя трубчатых костей и потере плотной пластинки вокруг зубов. На рентгенограмме обнаруживают участки просветления в костной ткани, что является косвенным диагностическим признаком заболевания. В губчатых костях остеокласты проникают в кость вдоль трабекул и формируют туннели, создавая картину «железнодорожных путей». Это состояние называют *расслаивающим остеитом* (рис. 26.14). Рентгенологическим признаком гиперпаратиреоза является снижение плотности костной ткани

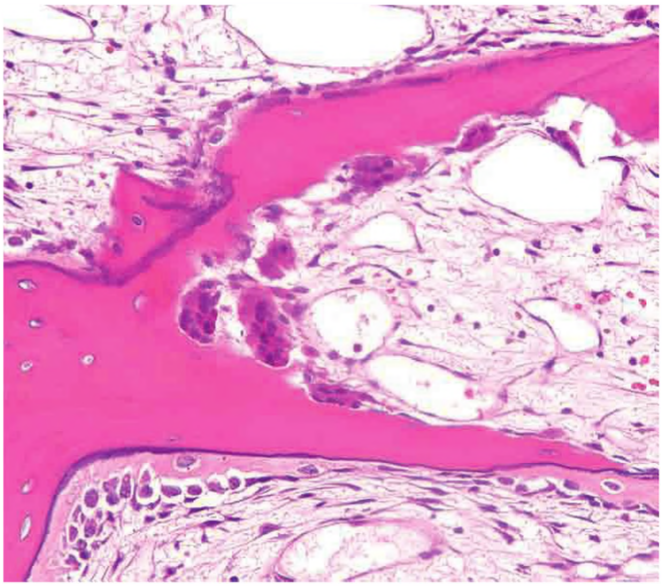


РИС. 26.14 Гиперпаратиреоз с разрушением центра трабекул остеокластами (расслаивающий остеит).

(*остеопения*). Поскольку резорбция и ремоделирование костной ткани являются сопряженными процессами, вполне понятно, что при гиперпаратиреозе повышается активность остеобластов. Участки костномозгового вещества вблизи очагов поражения замещаются фиброваскулярной тканью.

Потеря плотности костной ткани предрасполагает к микропереломам и вторичным кровоизлияниям, в результате которых активируются макрофаги и фибробласты и происходят реактивные изменения, известные как *бурая опухоль* (рис. 26.15). Бурый цвет обусловлен обильной васкуляризацией, кровоизлияниями и отложением гемосидерина. В очагах поражения часто наблюдается формирование кист. Повышение активности костной ткани, перитрабекулярный фиброз и кистозная бурая опухоль — все это отличительные признаки тяжелого гиперпаратиреоза, называемого *генерализованным фиброзно-кистозным остеитом* (*болезнью Реклингхаузена*).

Снижение костной массы усиливает предрасположенность к переломам, деформациям, болям в суставах

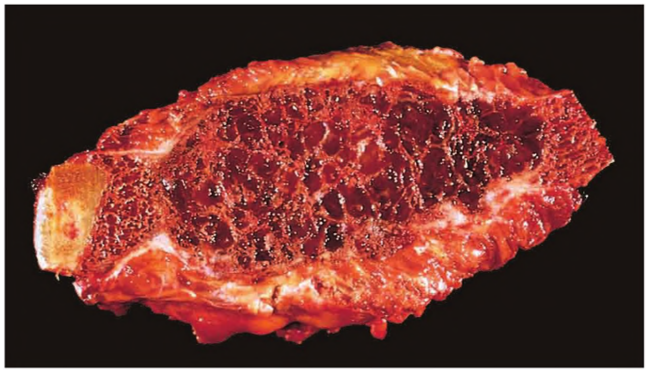


РИС. 26.15 Резецированное ребро с бурой опухолью гиперпаратиреоза реберного хряща.

и их дисфункции. При коррекции гиперпаратиреоза с помощью лекарственной терапии костные проявления регрессируют или исчезают практически полностью.

Почечная остеодистрофия

Термином «почечная остеодистрофия» обозначают нарушения скелета на фоне хронической почечной недостаточности, а именно: (1) повышение резорбции костной ткани остеокластами, имитирующей фиброзно-кистозный остеит; (2) нарушение минерализации матрикса (*остеомаляцию*); (3) остеосклероз; (4) задержку роста; (5) остеопороз. Клиническое значение нарушений костной системы при хронической почечной недостаточности значительно возросло с учетом увеличения продолжительности жизни этой группы пациентов.

Все разнообразие гистологических проявлений костной патологии костей при хронической почечной недостаточности можно объединить в 3 группы [27]. *Остеодистрофия с высоким костным обменом* характеризуется повышением резорбции костной ткани. Напротив, *остеодистрофия с низким костным обменом*, или *апластическая болезнь*, проявляется адинамической костной тканью, т.е. с низкой активностью остеокластов и остеобластов, и остеомаляцией (реже). У многих пациентов наблюдается *смешанный* вариант заболевания.

Патогенез. Патогенез различных нарушений скелета можно представить следующим образом:

- хроническая почечная недостаточность приводит к *задержке в организме фосфатов* и развитию *гиперфосфатемии*;
- гиперфосфатемия приводит к *вторичному гиперпаратиреозу* (т.к. фосфаты напрямую участвуют в регуляции PTH), в результате повышается активность остеокластов;
- из-за повреждения почек нарушается метаболизм предшественника витамина D_3 — 25-гидроксивитамина D_3 [$25(OH)D_3$], в результате снижается уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Повышенный уровень фосфатов ингибирует гидроксилазу почек, участвующую в конверсии $25(OH)D_3$ в более активный метаболит $1,25(OH)_2D_3$. На фоне низкого уровня $1,25(OH)_2D_3$ снижается резорбция кальция в кишечнике и развивается гипокальциемия;
- секреция PTH повышается при любом уровне кальция в сыворотке. $1,25(OH)_2D_3$ подавляет экспрессию гена *PTH* и синтез белка. При хронической почечной недостаточности уменьшается связывание $1,25(OH)_2D_3$ с клетками паращитовидной железы и снижается уровень экскреции и расщепления PTH;
- *метаболический ацидоз* при хронической почечной недостаточности стимулирует резорбцию костной ткани и высвобождение гидроксиапатита кальция из костного матрикса.

Другими важными факторами патогенеза почечной остеодистрофии являются СД, высокое содержание

кальция в пищевых продуктах, пожилой возраст, накопление солей металлов в костной ткани и отложение алюминия в местах минерализации. *Отложению алюминия* в прошлом уделяли больше внимания из-за ятрогенной природы процесса. Как и прежде, источником алюминия могут быть диализные растворы и алюминийсодержащие фосфатсвязывающие лекарственные средства. Алюминий препятствует накоплению гидроксиапатита кальция, приводя к остеомаляции. Токсические свойства алюминия проявляются не только в отношении костной системы, но также могут быть причиной диализной энцефалопатии и микроцитарной анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Осложнением гемодиализа является накопление *амилоида* в костях и околосуставных структурах. Амилоид формируется из β_2-микроглобулина, концентрация которого в сыворотке повышается при длительном гемодиализе (*см.* главу 6).

Переломы

Самая частая костная патология — переломы. Переломы могут быть *травматическими* и *нетравматическими*; *полными* и *неполными*; *закрытыми*, при которых прилегающие ткани не затронуты, и *открытыми*, при которых костные фрагменты повреждают мягкие ткани и кожу; *оскольчатыми* при формировании множественных костных обломков; *смещенными*, когда костные фрагменты сдвинуты друг относительно друга. Перелом кости, который происходит на фоне другого заболевания, называют *патологическим*. *Стрессовый перелом* развивается медленно, на фоне повторяющихся нагрузок в период повышенной физической активности (спортивных тренировок или военных сборов).

Кость обладает уникальной способностью к самовосстановлению: она может полностью репарироваться за счет реактивных процессов, аналогичных происходящим при эмбриогенезе. В этом процессе участвует множество генов, можно выделить несколько этапов со специфическими молекулярными, биохимическими, гистологическими и биомеханическими характеристиками:

- сразу после перелома из-за разрыва кровеносных сосудов формируется гематома, заполняющая костный дефект и инфильтрирующая прилегающие мягкие ткани. Тромботические массы формируют фибриновую сетку, которая изолирует область перелома и создает каркас для осаждения клеток воспаления и формирования новых кровеносных сосудов. Одновременно с этим из тромбоцитов и клеток воспаления высвобождаются биологически активные вещества — PDGF, TGF-β, FGF и IL, которые активируют остеогенные клетки-предшественники и стимулируют активность остеобластов и остеокластов [28]. К концу 1-й недели после перелома гематома организуется, ткани, окружающие ее, изменяются для дальнейшего формирования матрикса, концы костных отломков ремоделируются. Образующаяся между отломками некальцифицированная ткань, называемая *мягкотканным каллюсом* или *прокаллюсом*, обеспечивает первичное скрепление отломков, однако не обладает достаточной прочностью для выдерживания нагрузок;
- затем активируются остеогенные клетки-предшественники, расположенные в субпериостальных трабекулах ретикулофиброзной кости, ориентированных перпендикулярно длиннику кости и костномозговой полости. В некоторых случаях активированные мезенхимальные клетки в прилегающих к линии перелома мягких тканях дифференцируются в хондробласты, из которых формируется гиалиновый хрящ. При неосложненном переломе пик восстановления костной ткани приходится на конец 2-й — начало 3-й недели, а место перелома стабилизируется. Вновь сформированный хрящ по линии перелома подвергается энхондральной оссификации, которая в норме происходит в ростовой пластинке. В результате формируется костная сетка, соединяющая реактивные трабекулы, расположенные в костномозговой полости и под периостом. На этой стадии костные отломки соединяются с помощью *костной мозоли* (*костного каллюса*), после минерализации которой кость вновь приобретает свои опорные свойства (рис. 26.16);
- на раннем этапе формирования костной мозоли продуцируется избыток фиброзной, хрящевой и костной тканей. Если кость не идеально ровной формы, объем костной мозоли больше в вогнутой части перелома. После формирования костной мозоли под воздействием физических нагрузок участок костной мозоли, который испытывает небольшую нагрузку, резорбируется. Таким образом, размер костной мозоли уменьшается до тех пор, пока очертания и форма кости не будут восстановлены. Восстанавливается также и костномозговая полость. После полного формирования костной мозоли место перелома может стать незаметным.

Последовательность событий во время восстановления кости может нарушиться или даже прерваться. Например, смещенные или оскольчатые переломы часто репарируются с деформацией, а неадекватная иммобилизация приводит к сохранению подвижности отломков кости, и костная мозоль не формируется, что приводит к замедлению или прекращению процесса сращения. При значительной подвижности отломков центральная часть костной мозоли может подвергнуться кистозной деформации: полость кисты выстилается клетками, подобными синовиальной оболочке, и формируется *ложный сустав* (*псевдоартроз*). Серьезное препятствие для заживления — *инфицирование* места перелома. Риск инфицирования повышен при оскольчатых и открытых переломах, поэтому до сращения отломков необходимо санировать место повреждения.

Обычно у детей и молодых людей переломы бывают неосложненными и происходит полное заживление.

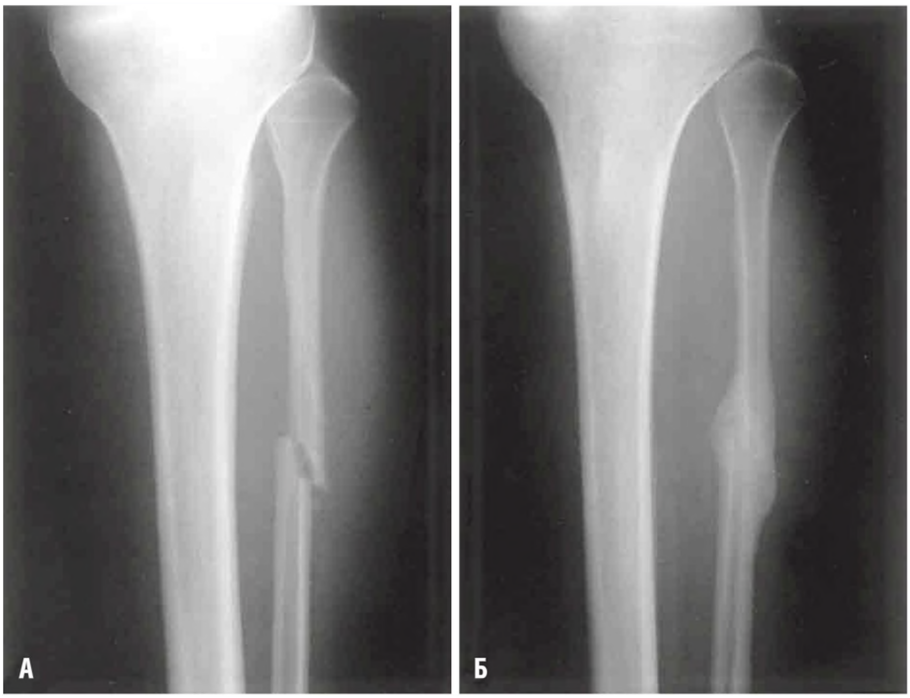


РИС. 26.16 **(А)** Свежий перелом малоберцовой кости. **(Б)** Выраженная костная мозоль, сформировавшаяся через 6 нед [предоставлено Dr. Barbara Weissman, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

У пациентов старших возрастных групп переломы, как правило, формируются на фоне каких-либо заболеваний (например, остеопороза или остеомаляции) и восстановление протекает хуже, поэтому может понадобиться дополнительная иммобилизация (например, стабилизирующие штифты).

Остеонекроз

Остеонекроз (или *аваскулярный некроз*) — это инфаркт костной ткани и костного мозга. Остеонекроз является относительно распространенным явлением, может вовлекать костномозговую полость метафиза и диафиза, а также субхондральный отдел эпифизов.

Причиной всех форм остеонекроза является ишемия, которая развивается на фоне предрасполагающих факторов (табл. 26.5) или возникает изолированно. Большинство случаев остеонекроза, кроме возникших на фоне переломов, являются идиопатическими или обусловлены применением кортикостероидов.

ТАБЛИЦА 26.5 Состояния, ассоциированные с остеонекрозом

Травма
Прием кортикостероидов
Инфекция
Дисбария
Облучение
Заболевания соединительной ткани
Беременность
Болезнь Гоше
Анемии
Алкоголизм
Хронический панкреатит
Опухоли
Эпифизарные нарушения

Морфология. Зоны инфарктов костного мозга обычно имеют неправильный контур и захватывают губчатое вещество кости и костный мозг. Надкостница обычно не поражена благодаря развитому коллатеральному кровотоку. При субхондральном остеонекрозе выявляется треугольный или клиновидный участок некроза, основанием обращенный к субхондральной кости. Суставной хрящ остается сохранным, т.к. получает питательные вещества из синовиальной жидкости. Погибшая костная ткань характеризуется наличием пустых лакун и некротических адипоцитов, которые часто деформируются и разрушаются с высвобождением жирных кислот. Жирные кислоты, попадая в окружающие ткани, взаимодействуют с солями кальция и образуют нерастворимые мыла, которые могут накапливаться в течение жизни. При адекватном процессе заживления остеокласты резорбируют некротизированные трабекулы, а трабекулы, которые не подверглись некрозу, становятся основой для формирования новой кости. Этот процесс называют *ползучим замещением*. При субхондральном остеонекрозе такой тип восстановления костной ткани слишком медленный и неэффективный, в результате некротизированное губчатое вещество кости разрушается, следом деформируется и разрушается суставной хрящ (рис. 26.17).

Клинические признаки. Симптомы зависят от локализации и объема инфаркта. Обычно субхондральный остеонекроз вызывает хроническую боль, которая

РИС. 26.17 Головка бедренной кости с клиновидным бледно-желтым очагом субхондрального остеонекроза. Наличие пространства между суставным хрящом и костью обусловлено компрессией трабекул без репарации.

сначала возникает только при двигательной активности, но при появлении вторичных изменений становится более выраженной. Медуллярный остеонекроз, напротив, протекает бессимптомно, за исключением обширных поражений при болезни Гоше, дисбаризме и серповидно-клеточной анемии. Медуллярный остеонекроз обычно длительное время остается клинически стабильным. Субхондральный остеонекроз может вызвать тяжелый вторичный остеоартрит. В США более 10% протезирований суставов проводят после осложнений остеонекроза.

Инфекционные заболевания

Остеомиелит — это воспаление костной ткани и костного мозга, как правило инфекционной природы. Остеомиелит может быть осложнением любой системной инфекции и часто проявляется одиночным первичным очагом. Остеомиелит могут вызывать любые микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы, паразиты), однако самыми частыми возбудителями являются пиогенные бактерии и микобактерии. Остеомиелиты, вызванные экзотическими инфекционными агентами и оппортунистическими инфекциями при иммунодефицитах, сложно диагностировать и лечить.

ГНОЙНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

Гнойный остеомиелит практически всегда вызывают бактерии. Микроорганизмы могут попадать в кость различным образом: (1) гематогенным путем; (2) из прилегающих тканей; (3) путем прямого контакта. У детей без сопутствующих патологий остеомиелит в большинстве случаев имеет гематогенное происхождение, при этом, как правило, поражаются длинные трубчатые кости [30]. Причиной бактериемии может стать травма слизистой оболочки, полученная, например, во время интенсивного жевания твердой пищи или при дефекации либо ране кожи. У взрослых остеомиелит развивается как осложнение открытых переломов, хирургических вмешательств, диабетической стопы [31].

S. aureus — возбудитель 80–90% гнойных остеомиелитов. Микроорганизмы экспрессируют рецепторы компонентов костного матрикса, что упрощает их адгезию к кости. *E. coli*, *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. чаще выявляются у пациентов с инфекцией мочеполового тракта или у инъекционных наркоманов. При прямом заражении, инфицировании во время операции или открытом переломе остеомиелит может иметь смешанную этиологию. В неонатальном периоде частыми возбудителями являются *H. influenzae* и стрептококк группы B, а пациенты, страдающие серповидно-клеточной анемией, предрасположены к заражению *Salmonella* spp. В ≈ 50% наблюдений возбудитель установить не удается.

Локализация очага инфекции в костной ткани зависит от состояния кровотока, меняющегося с возрастом. У новорожденных метафизарные сосуды проникают через ростовую пластинку, в результате часто поражаются метафизы и эпифизы. У детей микроорганизмы обычно располагаются в метафизах. После закрытия ростовой пластинки метафизарные сосуды соединяются с эпифизарными и бактерии обычно располагаются в эпифизах и субхондрально.

Морфология. Морфологические изменения при остеомиелите зависят от стадии процесса (острая, подострая, хроническая) и локализации поражения. Попадая в кость, бактерии пролиферируют и инициируют острую фазу воспаления. В течение 48 час кость некротизируется, и бактерии с детритом и воспалительным инфильтратом попадают в периост через систему гаверсовых каналов. Может сформироваться крупный *субпериостальный абсцесс* и распространяться по поверхности кости вдоль ее длинника. Деформация периоста приводит к нарушению кровообращения в зоне поражения, таким образом, некроз кости может иметь как воспалительную, так и ишемическую природу. Участок погибшей кости называют *секвестром*. Повреждение периоста приводит к формированию абсцесса в мягких тканях и *свищевого хода*, через который выделяется детрит при разрушении секвестра.

У новорожденных (у взрослых реже) эпифизарное воспаление может распространяться по суставной поверхности, связкам и сухожилиям в полость сустава, вызывая септический или гнойный артрит, что может привести к деформации суставного хряща и перманентному нарушению функции сустава. Аналогичный процесс может протекать и в позвоночном столбе, когда воспаление разрушает гиалиновый хрящ и распространяется на тела соседних позвонков.

По истечении недели воспалительный инфильтрат становится более клеточным, выделяемые цитокины инициируют резорбцию костной ткани остеокластами, формирование фиброзной ткани и разрастание реактивной кости по периферии очага. При формировании новой кости вокруг очага некроза образуется *капсула секвестра* (рис. 26.18).

Некоторые варианты остеомиелита имеют специальные названия: *абсцесс Броди* — небольшой внутрикостный абсцесс, часто вовлекающий компактное вещество,

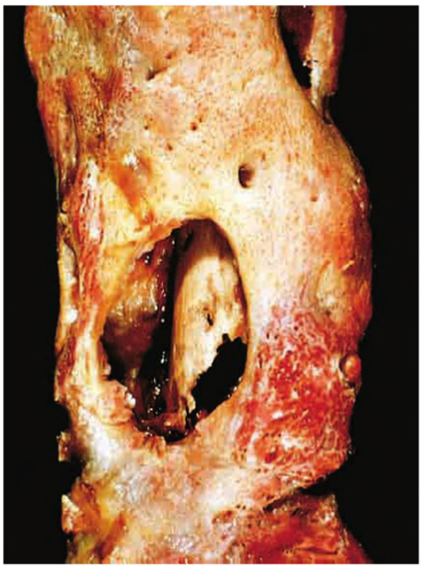


РИС. 26.18 Резецированный фрагмент бедренной кости у пациента с открытым остеомиелитом. В дренажном канале во вновь образованной кости виден нативный некротизированный костный фрагмент (секвестр) из кортикального слоя кости.

стенка абсцесса представлена реактивной костью; *склерозирующий остеомиелит Гарре* — часто развивается в челюстях, сопровождается выраженным формированием новой кости, которая наслаивается на подлежащую костную ткань.

Клинические признаки. Гематогенный остеомиелит может манифестировать в виде острой инфекции с лихорадкой, недомоганием, лейкоцитозом, интенсивной пульсирующей болью над местом поражения. У детей заболевание может проявляться только необъяснимым подъемом температуры, а у взрослых — только болевым синдромом. Диагноз ставят при выявлении на рентгенограммах литического очага, окруженного зоной склероза. При отсутствии лечения из крови, как правило, высеваются микроорганизмы, однако для верификации возбудителя необходима биопсия с последующим бактериологическим исследованием. Лечение комплексное: хирургический метод и лекарственная терапия. В 5–25% наблюдений острый остеомиелит переходит в хронический. Причинами хронизации процесса могут быть поздняя диагностика, обширная зона остеонекроза и хроническая инфекция. Обострение может произойти спонтанно, без инициирующего фактора. Осложнениями хронического остеомиелита могут быть патологический перелом, вторичный амилоидоз, эндокардит, сепсис, плоскоклеточная карцинома в стенках свищевого хода, остеосаркома (крайне редко).

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

Причину повышения заболеваемости туберкулезным остеомиелитом в развитых странах исследователи видят в увеличении притока мигрантов из эндемичных районов и увеличении количества иммунодефицитных состояний (*см.* главу 8). В развивающихся странах туберкулезом болеют обычно молодые люди, в США — лица старшего возраста (если не учитывать пациентов с иммуносупрессией). Заражение костей выявляют в 1–3% наблюдений легочной и внелегочной форм туберкулеза.

Микроорганизмы обычно распространяются на ранних стадиях болезни с током крови из очага активного воспаления во внутренних органах. Также возможно прямое распространение (например, из очага в легком в костную ткань ребра, из трахеобронхиальных лимфатических узлов в прилегающие позвонки) или лимфогенное распространение. Поражение кости обычно одиночное и длительное время может быть единственным проявлением болезни. Множественные очаги инфекции формируются на фоне иммунодефицита.

Самой распространенной локализацией является позвоночник (40%), особенно грудной и поясничный отделы. Возможно поражение коленей и бедер [32]. Туберкулезный остеомиелит обычно более деструктивный, чем гнойный, и хуже поддается лечению. При поражении позвоночника (*болезни Потта*) инфекция распространяется через межпозвоночные диски на соседние позвонки, формируя абсцессы в мягких тканях. Гистологические проявления болезни типичны для туберкулеза других локализаций (*см.* главу 8).

Обычно заболевание проявляется локальной болью при движениях, субфебрильной лихорадкой, ознобом, снижением массы тела. Тяжелые поражения сопровождаются деформацией позвоночника (кифозом или сколиозом) и компрессией корешков спинномозговых нервов. Другими осложнениями туберкулезного остеомиелита являются туберкулезный артрит, амилоидоз, абсцесс поясничной мышцы, формирование свищевого хода.

СИФИЛИС КОСТЕЙ

Костная патология может наблюдаться как при сифилисе (*T. pallidum*), так и при фрамбезии (*T. pertenue*). Хотя в настоящее время частота сифилиса увеличивается, поражение костей встречается редко, т.к. в большинстве наблюдений сифилис удается диагностировать и вылечить до развития этой фазы болезни.

При врожденном сифилисе поражения костей проявляются на 5-м месяце гестации и полностью развиваются к моменту рождения. Спирохеты обычно располагаются в участках активной энхондральной оссификации и в периосте. При приобретенном сифилисе костные проявления обычно манифестируют в начале третичного периода (через 2–5 лет после инфицирования). Чаще всего поражаются кости носа, неба, черепа и конечностей, особенно длинные трубчатые кости, например большеберцовая. При поражении большеберцовой кости формируется *саблевидная голень* как результат выраженной реакции периоста на передней и медиальной поверхности голени.

Морфология. Поражение костей при сифилисе характеризуется отечной гранулемой, содержащей множественные плазматические клетки и некротизированную костную ткань. При врожденном и приобретенном сифилисе могут формироваться *сифилитические гуммы*

(*см.* главу 8). С помощью специального окрашивания в очаге воспаления можно выявить спирохеты.

Опухоли и опухолевидные образования

Опухоли костей различаются по клиническому течению и морфологическим признакам. Крайне важно правильно диагностировать, стадировать и лечить эти опухоли, чтобы обеспечить не только высокую выживаемость пациентов, но и сохранить оптимальную функциональность скелета.

Опухоли костей в основном классифицируют по типу клеток или ткани, из которой опухоль развивается. Опухоли неопределенного гистогенеза группируют по клиническому течению (табл. 26.6). Наиболее распространены опухоли из фиброзной ткани и остеогенные опухоли. Самыми частыми доброкачественными опухолями являются остеохондрома и фиброзный кортикальный дефект (фиброма). Самыми частыми злокачественными опухолями кости (исключая поражения костного мозга — миелому, злокачественную лимфому, лейкемию) являются хондросаркома, остеосаркома и саркома Юинга.

Истинная распространенность опухолей костей неизвестна, т.к. не все состояния исследуют адекватно. Доброкачественные опухоли наблюдаются значительно чаще злокачественных и манифестируют преимущественно в возрасте до 30 лет. Опухоли, диагностированные в пожилом возрасте, с большей вероятностью окажутся злокачественными. В США ежегодно диагностируют ≈ 2400 новых случаев остеосаркомы и 1300 смертей от этого заболевания.

Опухоли костей могут развиться в любом возрасте и поражать любые кости. Большинство опухолей, которые диагностируют в детском и юношеском возрасте, локализуются в длинных трубчатых костях. Некоторые опухоли имеют специфическую локализацию и развиваются в определенном возрасте, о чем важно помнить при диагностике.

Большинство опухолей из костной ткани являются спорадическими, но некоторые ассоциируются с наследственными синдромами или специфическими генетическими нарушениями. Например, остеосаркомы, развивающиеся при синдроме Ли–Фраумени и синдроме наследственной ретинобластомы, обусловлены мутацией гена, кодирующего p53 и RB (*см.* главу 7). С развитием опухолей костей ассоциируются также остеонекроз, болезнь Педжета костей, облучение, имплантация металлических конструкций при переломах, однако процент таких опухолей крайне мал.

Клинически опухоли костей проявляются различным образом. Доброкачественные новообразования в большинстве случаев не имеют симптомов и являются случайной находкой. Многие злокачественные опухоли сопровождаются болью, а в некоторых случаях первым проявлением болезни является патологический перелом. Важную роль в диагностике опухолей костей играет рентгенографическое исследование. Помимо локализации и размеров опухоли рентгенография может предоставить информацию о характере роста новообразования, однако для окончательного суждения необходимо гистологическое исследование биоптата.

ТАБЛИЦА 26.6 Классификация основных первичных опухолей костей

Гистогенез	Доброкачественные	Злокачественные
Гемопоэтические опухоли		Миелома Злокачественная лимфома
Хондрогенные опухоли	Остеохондрома Хондрома Хондробластома Хондромиксоидная фиброма	Хондросаркома Дедифференцированная хондросаркома Мезенхимальная хондросаркома
Остеогенные опухоли	Остеоид-остеома Остеобластома	Остеосаркома
Фиброгенные опухоли	Фиброзный кортикальный дефект (фиброма) Неоссифицирующая фиброма Фиброзная гистиоцитома Десмопластическая фиброма	Фибросаркома
Неясный	Гигантоклеточная опухоль Солитарные кисты Аневризмальная киста кости	
Нейроэктодермальные опухоли		Саркома Юинга
Нотохордальные опухоли	Доброкачественная нотохордально-клеточная опухоль	Хордома

[Unni KK: Dahlin's Bone Tumors, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 4; предоставлено Mayo Foundation.]

ОПУХОЛИ ИЗ КОСТНОЙ ТКАНИ

Общим признаком этой группы опухолей является продукция костной ткани опухолевыми клетками. Обычно опухоли (за исключением остеомы) представлены переплетенными костными трабекулами с неравномерной минерализацией.

Остеома

Остеома — это обычно одиночная крупнобугристая опухоль округлой формы, на широком основании, развивающаяся из субпериоста. Чаще всего локализуется на внешней или внутренней поверхности костей черепа и лицевого скелета. Остеомы выявляются в среднем возрасте. Множественные остеомы характерны для *синдрома Гарднера* (*см.* главу 17). Они состоят из трабекул компактной костной ткани и костного матрикса, формирующих подобие гаверсовых каналов. Для некоторых вариантов остеомы характерно наличие участков губчатого вещества, при этом межкостные промежутки заполнены красным костным мозгом.

Остеомы обычно растут медленно, клинически не проявляя себя, кроме случаев с обструкцией синусов, при воздействии на головной мозг или глазное яблоко, деформации полости рта или появлении выраженных косметических дефектов.

Остеоид-остеома и остеобластома

Термины «остеоид-остеома» и «остеобластома» используют для обозначения доброкачественных опухолей, имеющих схожие гистологические признаки, но различных по размеру, симптомам и локализации.

Остеоид-остеома в большинстве случаев имеет размер менее 2 см и обычно наблюдается в подростковом и юношеском возрасте (75% пациентов моложе 25 лет). Соотношение мужчин и женщин — 2 : 1. Опухоль может поражать любую кость, но чаще дорсальные отделы позвоночника и кости добавочного скелета. В 50% наблюдений поражается бедренная или большеберцовая кость, обычно вовлекается надкостница, реже — костномозговой канал. Остеоид-остеомы могут сопровождаться выраженными ночными болями, которые удается купировать приемом ацетилсалициловой кислоты [33]. Предполагается, что боль обусловлена избытком синтеза простагландина E_2, синтезируемого пролиферирующими остеобластами.

Остеобластомы в позвоночнике, как правило, имеют размер более 2 см. Характерна тупая боль, не прекращающаяся даже после приема ацетилсалициловой кислоты. Опухоль, как правило, не вызывает выраженную костную реакцию.

Морфология. Остеоид-остеома и остеобластома имеют серо-коричневый цвет, округлую или овальную форму. Опухоли хорошо отграничены от окружающих тканей, состоят из хаотично расположенных трабекул компактной костной ткани, окаймленных остеобластами (рис. 26.19). Строма представлена рыхлой соединительной тканью с множеством дилатированных, переполненных кровью капилляров. Относительно небольшой размер опухоли, четкая граница с окружающими тканями и доброкачественные микроскопические характеристики

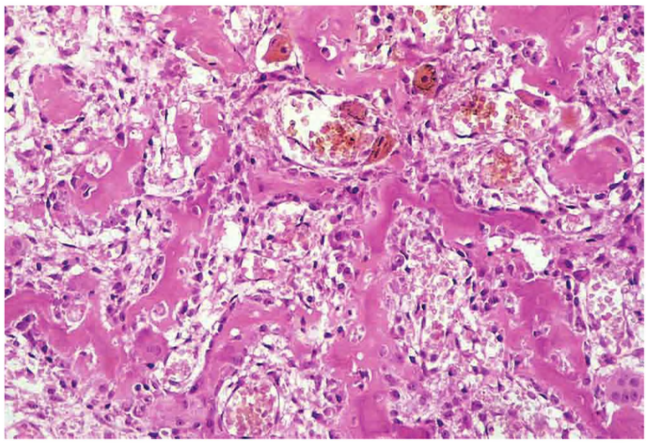


РИС. 26.19 Остеоид-остеома, представленная беспорядочно расположенными трабекулами незрелой костной ткани, окаймленными остеобластами. Межтрабекулярное пространство заполнено васкуляризованной соединительной тканью.

являются критериями дифференциальной диагностики с остеосаркомой. Остеоид-остеомы, особенно расположенные под надкостницей, обычно провоцируют реактивное избыточное развитие костной ткани вокруг поражения. Активный участок опухоли (*очаг*) рентгенографически проявляется в виде небольшого округлого просветления с возможной центральной минерализацией (рис. 26.20).

Остеоид-остеому часто лечат с помощью радиоаблации. Остеобластому обычно дробят или вырезают целиком. Малигнизация крайне редка, но возможна после облучения крупной остеобластомы, локализующейся в основании черепа или в позвоночнике.

Остеосаркома

Остеосаркомой называют злокачественную мезенхимальную опухоль, клетки которой продуцируют кост-

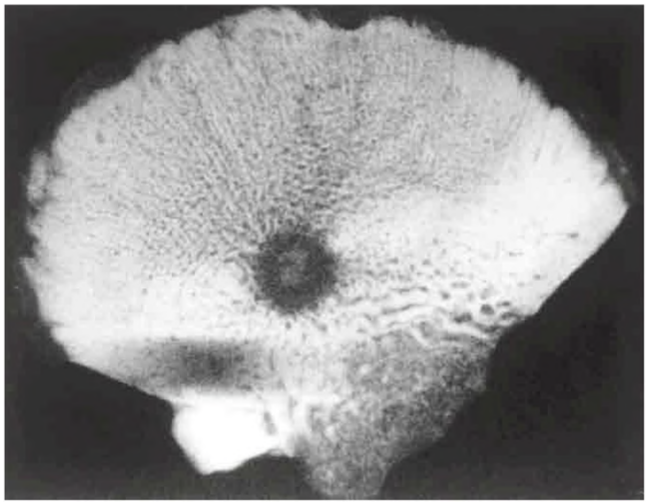


РИС. 26.20 Рентгенограмма интракортикальной остеоид-остеомы в виде округлого очага (зона просветления) с центральной минерализацией. Очаг окружен реактивной костью с массивным утолщенным кортикальным слоем.

ный матрикс. Остеосаркома — самая распространенная злокачественная первичная опухоль костей (без учета миеломы и лимфомы), составляющая ≈ 20% общего числа первичных злокачественных опухолей костей. Остеосаркома может развиться в любом возрасте, но выделяют 2 пика заболеваемости: один — до 20 лет (75%) [34], другой приходится на взрослых пациентов, страдающих болезнью Педжета костей или лучевыми саркомами. Соотношение мужчин и женщин — 1,6 : 1. Опухоль обычно локализуется в метафизе длинных трубчатых костей, в 50% случаев — в области коленного сустава (рис. 26.21), однако по статистике у лиц старше 25 лет плоские и трубчатые кости вовлекаются с равной частотой.

Патогенез. Около 70% остеосарком ассоциируются с неспецифическими генетическими нарушениями, например изменением плоидности и хромосомными аберрациями. Механизм развития остеосаркомы неизвестен, однако установлено, что важную роль играют мутации двух генов: (1) гена *RB*, регулятора клеточного цикла; (2) гена *p53*, продукт экспрессии которого регулирует репарацию ДНК и некоторые аспекты метаболизма (*см.* главу 7). При зародышевых мутациях гена *RB* риск развития остеосаркомы возрастает в 1000 раз. Пациенты с синдромом Ли–Фраумени при зародышевой мутации гена *p53* также имеют высокий риск развития остеосаркомы. При остеосаркоме выявляются и нарушения гена *INK4a*, который кодирует p16 (регулятор клеточного цикла) и p14 (регулятор p53). Частое развитие остеосаркомы в зоне активного роста кости, возможно, объясняется мутантными изменениями остеобластов, которые приобретают опухолевые свойства.

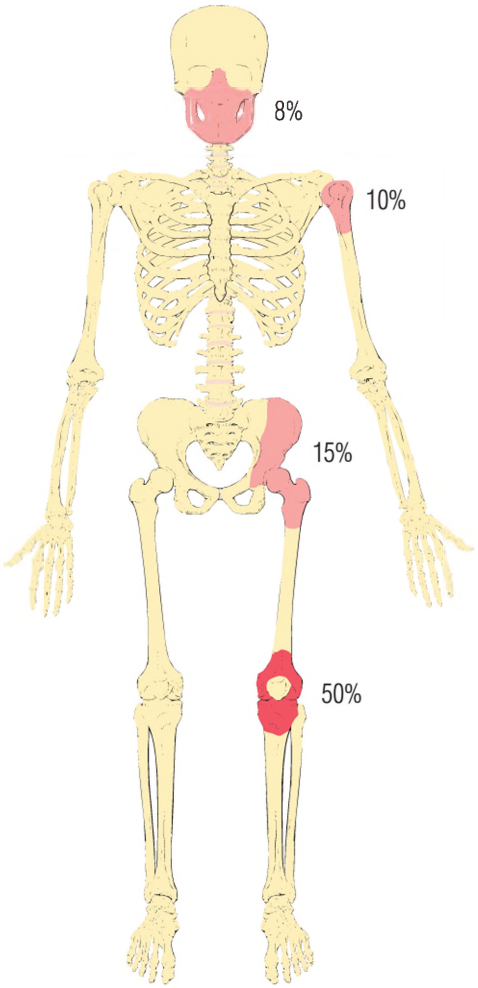


РИС. 26.21 Наиболее распространенная локализация остеосарком.

Морфология. Остеосаркомы группируют по:

- локализации (интрамедуллярная, интракортикальная, поверхностная);
- степени дифференцировки (высоко- и низкодифференцированные);
- мультицентричности (синхронная, метахронная);
- первичному поражению кости (подлежащая кость интактна) или вторичному поражению кости (при наличии в анамнезе указаний на существующее доброкачественное новообразование, болезнь Педжета костей, некроз кости, облучение);
- гистологическим характеристикам (остеобластическая, хондробластическая, фибробластическая, телеангиэктатическая, мелкоклеточная, гигантоклеточная).

Чаще всего остеосаркома развивается в метафизе длинных трубчатых костей и является первичной, обособленной, интрамедуллярной, низкодифференцированной.

Макроскопически остеосаркомы представляют собой крупные зернистые новообразования серовато-белого цвета, с очагами кровоизлияний и кистозной дегенерации (рис. 26.22). Часто опухоль разрушает кортикальный слой кости, формируя мягкотканный

РИС. 26.22 Остеосаркома проксимального отдела большеберцовой кости. Серовато-белая опухоль заполняет бо́льшую часть костномозгового канала метафиза и проксимального диафиза. Опухоль инфильтрирует кортикальный слой, разрушает периост и формирует мягкотканный компонент вокруг кости.

компонент, инфильтрирует костномозговой канал, замещает костный мозг и разрушает костные трабекулы. В редких случаях остеосаркома пенетрирует эпифиз и проникает в сустав. После инвазии сустава опухоль распространяется по связкам и сухожилиям, прорастая через место прикрепления суставной капсулы. Опухолевые гигантские клетки могут иметь разный размер, форму и нередко гиперхромные уродливые ядра; характерны атипичные митозы. Опухолевые гигантские клетки формируют особую костную ткань, характеризующуюся неравномерным расположением примитивных трабекул (рис. 26.23). В разных пропорциях могут быть представлены и другие мезенхимальные ткани: хрящ, соединительная ткань. При наличии злокачественной хрящевой ткани опухоль называют *хондробластической остеосаркомой*. Наличие сосудистой инвазии обычно хорошо заметно, в 50–60% опухолей обнаруживаются очаги некроза.

Клинические признаки. Остеосаркома — это болезненное, увеличивающееся в размере новообразование. Иногда первым симптомом является патологический перелом. На рентгенограмме выявляется крупный очаг деструкции с инфильтративными краями. Опухоль часто прорастает в кортикальный слой кости, приподнимая надкостницу, стимулируя реактивное формирование костной ткани (рис. 26.24). Характерным, но не значимым диагностическим рентгенологическим признаком остеосаркомы является *треугольник Кодмана* — треугольная тень между надкостницей и кортикальным слоем. Остеосаркома — это агрессивная опухоль, которая распространяется гематогенным путем. На момент диагностики в 10–20% наблюдений выявляются метастазы в легких. При аутопсии в 90% случаев выявляют метастазы в легких, костях, головном мозге и других органах.

Лечение остеосаркомы комплексное. Оно включает химиотерапию, которую назначают исходя из предположения, что все пациенты на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, которые слишком малы для обнаружения. При отсутствии метастазов, а также при радикальном хирургическом лечении и прохождении курса химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет 60–70%. Прогноз при метастазах и рецидивах опухолей плохой: 5-летняя выживаемость ≈ 20%.

РИС. 26.24 Остеосаркома дистального отдела бедренной кости с выраженным формированием мягкотканного компонента. Надкостница, которую приподнимает опухоль, формирует проксимальный край треугольника Кодмана (*стрелка*).

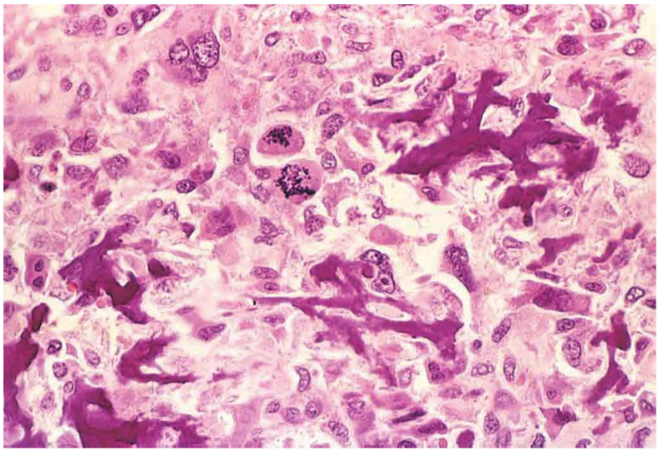


РИС. 26.23 Грубая кость решетчатого строения, сформированная анапластическими клетками злокачественной опухоли; выраженные митозы.

ОПУХОЛИ ИЗ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Опухоли из хрящевой ткани характеризуются формированием гиалинового или миксоидного хряща, реже — фиброэластического или эластического. Доброкачественные опухоли из хрящевой ткани наблюдаются чаще злокачественных.

Остеохондрома

Остеохондрома (*экзостоз*) — доброкачественная опухоль, представляющая собой костный вырост, покрытый хрящом. Остеохондрома является самой распространенной опухолью из хрящевой ткани, в 85% случаев одиночная. Множественные опухоли рассмотрены в составе *синдрома множественных наследственных экзостозов* — аутосомно-доминантной наследственной болезни. Наследственные экзостозы обусловлены зародышевой миссинг-мутацией одного из двух генов: *EXT1* или *EXT2*. Для спорадических опухолей характерна инактивация только гена *EXT1*. Эти гены кодиру-

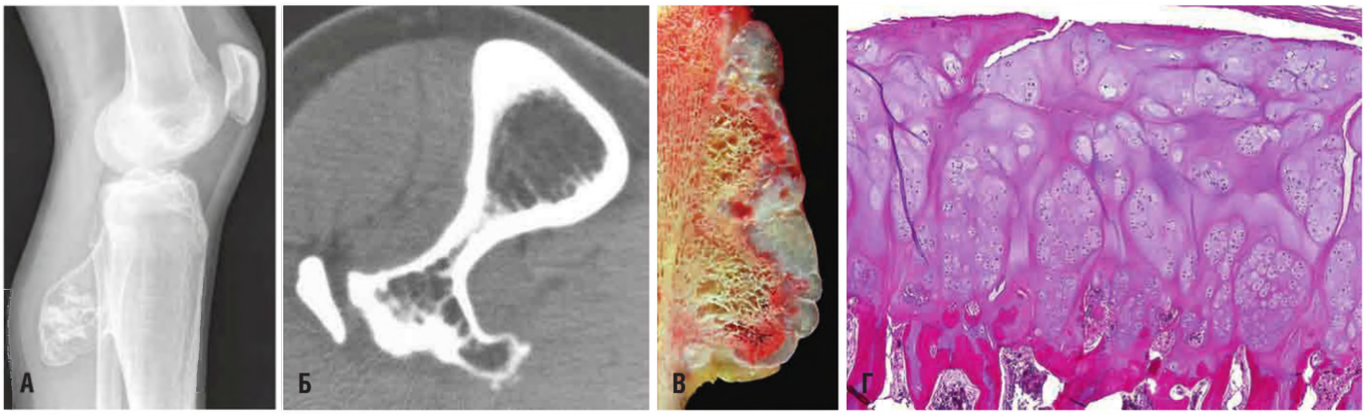


РИС. 26.25 Остеохондрома. **(А)** Рентгенограмма остеохондромы задней поверхности голени. **(Б)** На аксиальной КТ видны кортикальный слой кости и центр остеохондромы. Рядом с опухолью расположена малоберцовая кость. **(В)** Макроскопический препарат остеохондромы. Видна хрящевая «шляпка» с энхондральной оссификацией. **(Г)** «Шляпка» имеет структуру неорганизованного пластинчатого хряща.

ют белки, участвующие в биосинтезе гепарансульфат-протеогликана (*см.* главу 3). Снижение экспрессии *EXT1* и *EXT2* приводит к нарушению эндохондральной оссификации и аномальному росту костной ткани. Одиночные остеохондромы диагностируются чаще всего в позднем подростковом и юношеском возрасте, а множественные — в детском возрасте. Мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины. Остеохондромы локализуются только в костях эндохондрального происхождения и развиваются из метафизарной пластинки длинных трубчатых костей, чаще в области колена. Короткие трубчатые кости кистей и стоп, а также кости таза, черепа и ребер поражаются редко.

Морфология. Остеохондромы обычно имеют широкое основание и грибовидную форму, размер варьирует от 1 до 20 см. Шляпка «гриба» состоит из доброкачественного гиалинового хряща разной толщины (рис. 26.25), а по периферии опухоль покрыта перихондральным слоем. Хрящ имеет вид дезорганизованной ростовой пластинки и подвергается энхондральной оссификации, формируя «шляпку» и «ножку» опухоли. Кортикальный слой ножки опухоли сливается с кортикальным слоем материнской кости таким образом, что остеохондрома имеет единую с костью костномозговую полость.

Клинически остеохондромы проявляются медленно увеличивающимся в размере объемным образованием, вызывающим боль, если ножка опухоли деформирует близлежащий нерв. Во многих случаях остеохондрому обнаруживают случайно. При множественном наследственном экзостозе пораженные кости могут быть укорочены и изогнуты из-за нарушения эпифизарного роста. Обычно экзостозы перестают расти после закрытия ростовой пластинки. Крайне редко в случаях спорадического экзостоза, но достаточно часто при множественном наследственном экзостозе опухоль дает начало росту хондросаркомы или какой-либо другой опухоли из незрелой соединительной ткани.

Хондрома

Хондрома — это доброкачественная опухоль из ткани гиалинового хряща, обычно развивающаяся в костях энхондрального происхождения. Хондромы могут локализоваться в костномозговом канале (*энхондромы*) и на поверхности кости (*субпериостальные*, или *юкстакортикальные*, *хондромы*). Энхондромы — самый частый вид внутрикостных опухолей из хрящевой ткани, которые обычно диагностируют в возрасте 20–40 лет. Как правило, представляют собой солитарное метафизарное поражение трубчатых костей, чаще всего коротких трубчатых костей кистей и стоп. Синдром множественных энхондром (*энхондроматоз*) называют также *болезнью Оллье*. Сочетание энхондроматоза и гемангиом мягких тканей носит название *синдрома Маффуччи*.

Морфология. Энхондромы — прозрачные, серовато-голубые, размером обычно менее 3 см, хорошо очерченные узелки из ткани цитологически доброкачественного гиалинового хряща (рис. 26.26). Периферия узелков может подвергнуться энхондральному окостенению, а центральная часть — обызвествлению и

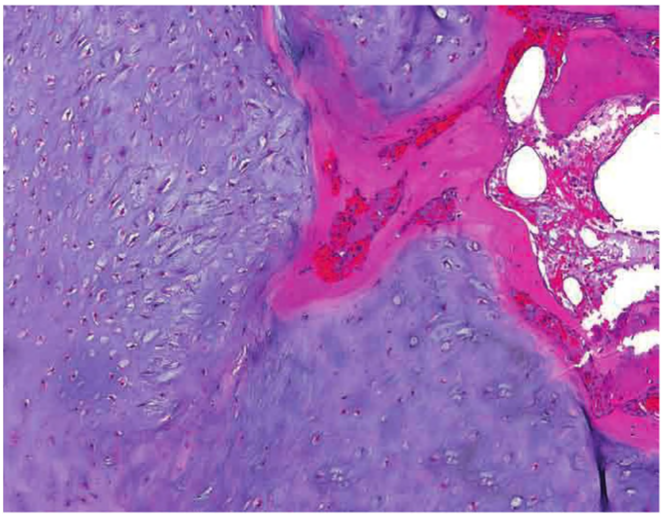


РИС. 26.26 Энхондрома. Очаг из гиалинового хряща расположен под тонким слоем реактивной кости.

некрозу. При болезни Оллье и синдроме Маффуччи в энхондромах могут наблюдаться признаки клеточной атипии, что затрудняет дифференциальную диагностику с хондросаркомой.

Клинические признаки. Большинство энхондром бессимптомны и являются случайными находками при рентгенологическом обследовании. Иногда энхондромы болезненны и могут вызывать патологические переломы. При энхондроматозе опухоль может быть большой и вызывать выраженную деформацию скелета. Рентгенографическая картина энхондромы весьма характерна: неминерализованные очаги проявляются в виде хорошо очерченных участков просветления, окруженных рентген-позитивной костной тканью (эти участки похожи на букву *C* или *O*). При петрификации матрикса прозрачность новообразования неравномерна. Узелки приподнимают эндоост, но надкостница обычно остается интактной (рис. 26.27). Потенциал роста у энхондром ограничен, большинство опухолей стабильны. Лечение определяется клинической картиной, обычно ограничиваются наблюдением или удалением опухоли. Одиночные энхондромы редко подвергаются злокачественной трансформации, однако при энхондроматозе это происходит чаще. Пациенты с синдромом Маффуччи находятся в группе риска по развитию злокачественных опухолей, в частности опухолей яичника и глиом.

Хондробластома

Хондробластома — редкая доброкачественная опухоль (менее 1% первичных опухолей костей). Обычно наблюдается у подростков, соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. Большинство хондробластом локализуется в области колена, у пожилых пациентов — в костях таза и ребрах. Хондробластома развивается преимущественно в эпифизах и апофизах (отросток кости вблизи эпифиза, возникший из самостоятельного ядра окостенения, например гребень подвздошной кости) [36].

Морфология. Опухоль состоит из тяжей и компактно расположенных многогранных хондробластов с четкими межклеточными границами, умеренным количеством розовой цитоплазмы и ядром с продольными бороздами (рис. 26.28). Часто выявляются участки некроза и очаги митотической активности. Опухолевые клетки окружены небольшим количеством гиалинового матрикса, напоминающего кружево. Узелки хорошо сформированного хряща встречаются редко. При кальцификации матрикса создается характерная картина мелкоячеистой минерализации (*см.* рис. 26.28). В ткани опухоли рассеяны неопухолевые остеокластоподобные гигантские клетки. Иногда опухоль подвергается выраженной кистозно-геморрагической дегенерации.

Хондробластомы обычно болезненны, из-за частого расположения вблизи суставов стимулируют суставной выпот и нарушают их функцию. При рентгенографии отчетливо выявляются очаги просветления с контурами, похожими на географическую карту, часто с очагами кальцификации. Метастазирование в легкие наблюдается редко, но встречается при опухолях, провоцирующих первичные патологические переломы, или после повторных кюретажей. В последнем случае попадание опухоли в легкие происходит, вероятно, через системный кровоток в результате травмирования сосуда во время операции.

Хондромиксоидная фиброма

Хондромиксоидная фиброма является самой редкой опухолью из хрящевой ткани и из-за разнообразия

РИС. 26.27 Патологический перелом при энхондроме фаланги. Рентген-негативные узелки гиалинового хряща под складчатым эндоостом.

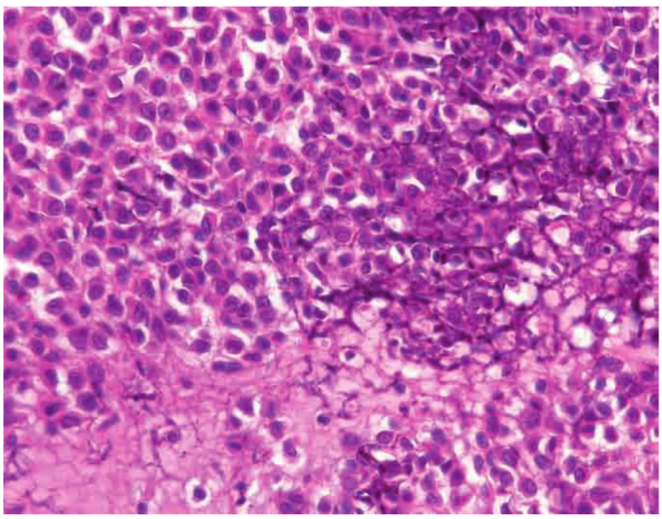


РИС. 26.28 Хондробластома со скудно минерализованным матриксом, окружающим хондробласты с формированием структуры, напоминающей проволочную сетку.

своего строения может быть ошибочно принята за саркому. Хондромиксоидная фиброма поражает подростков и молодых людей в возрасте около 20 лет, преимущественно мужчин. Опухоль чаще всего развивается в метафизе длинных трубчатых костей, но может поражать любые кости организма.

Морфология. Опухоль обычно представляет собой солидный плотный узел серо-коричневого цвета, размер варьирует от 3 до 8 см. При микроскопическом исследовании определяются узлы из низкодифференцированной ткани гиалинового хряща и миксоидной ткани, разделенных фиброзными септами. Клеточность опухоли варьирует, наиболее клеточные участки располагаются на периферии опухоли. На участках хрящевого строения опухолевые клетки расположены в лакунах, на миксоидных участках клетки звездчатые, их тонкие отростки соприкасаются друг с другом в миксоидном матриксе (рис. 26.29). В отличие от других доброкачественных опухолей из хрящевой ткани клетки в хондромиксоидной фиброме могут иметь разную степень атипии, включая наличие гиперхромных ядер. Кроме этого, могут наблюдаться небольшие участки кальцификации хрящевого матрикса и остеокластоподобные гигантские клетки.

Пациенты с хондромиксоидной фибромой обычно жалуются на тупую, ноющую боль. При рентгенографии отмечается участок просветления с неровными контурами, четко отграниченный зоной фиброза от прилегающей костной ткани. Иногда опухоль распространяется на вышележащий кортикальный слой кости. Основной метод лечения — кюретаж опухоли. Даже несмотря на возможность рецидивов, опухоль не представляет опасности в плане малигнизации.

Хондросаркомы

Хондросаркомы — это опухоли, характеризующиеся широким спектром клинических и морфологических изменений. Общим признаком является формирование неопластического хряща. Хондросаркомы подразделяют по локализации на *центральные* (*интрамедуллярные*) и *периферические* (*юкстакортикальные* и *поверхностные*); по гистологии — на *типичные* (*гиалиновые* и/или *миксоидные*), *светлоклеточные*, *дедифференцированные* и *мезенхимальные*. В 90% случаев наблюдается типичная центральная хондросаркома.

Хондросаркома скелета встречается в 2 раза реже, чем остеосаркома, занимая второе по частоте место среди злокачественных матрикспродуцирующих опухолей костей. Типичный возраст пациентов — 40 лет и старше. Светлоклеточные и особенно мезенхимальные опухоли наблюдаются в основном у подростков и молодых людей в возрасте около 20 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Около 15% типичных хондросарком (обычно периферических) развиваются на фоне предсуществующих энхондром и остеохондром.

Морфология. Типичная хондросаркома состоит из злокачественных гиалинового и миксоидного хрящей. Типичная хондросаркома — это крупная, рыхлая, серо-белая полупрозрачная злокачественная опухоль. Ее мягкотканный компонент представлен гиалиновым и миксоидным хрящами (рис. 26.30). В преобладающем миксоидном варианте опухоли имеют желеобразную консистенцию с влажным матриксом на поверхности среза. Типична очаговая петрификация, возможен центральный некроз с формированием кисты. Кортикальный слой кости обычно истончен или разрушен, опухоль широко распространяется в окружающие мягкие ткани. Клетки злокачественной опухоли из хрящевой ткани инфильтрируют костномозговое пространство, окружая костные трабекулы. Опухоли варьируют по клеточному составу, клеточной атипии и митотической активности (рис. 26.31). Высокодифференцированные хондросаркомы (G1) имеют малую клеточность, хондроциты содержат крупные везикулярные ядра с мелкими ядрышками. Двухъядерные клетки и фигуры митоза редки. В некоторых участках матрикс подвергается минерализации, а хрящевая ткань — энхондральной оссификации. Низкодифференцированные хондросаркомы (G3), напротив, гиперклеточные, с выраженным плеоморфизмом, аномальными опухолевыми гигантскими клетками и множественными фигурами митоза.

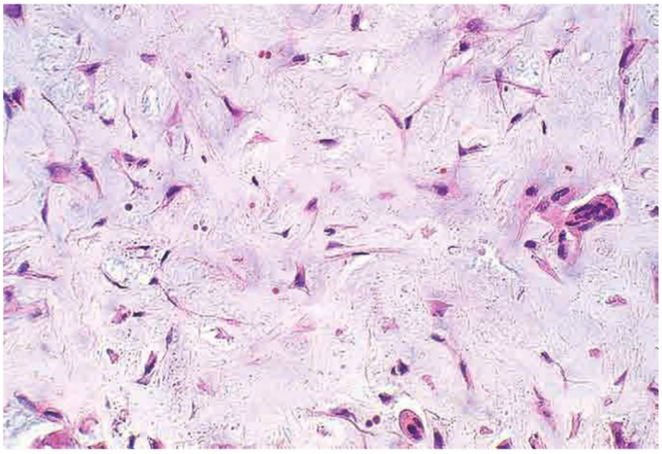


РИС. 26.29 Хондромиксоидная фиброма с выраженными звездчатыми и веретенообразными клетками, окруженными миксоидным матриксом. Выявляются единичные остеокластоподобные гигантские клетки.

РИС. 26.30 Мягкотканный компонент хондросаркомы представлен гиалиновым и миксоидным хрящами и распространяется из костномозгового канала, разрушая кортикальный слой.

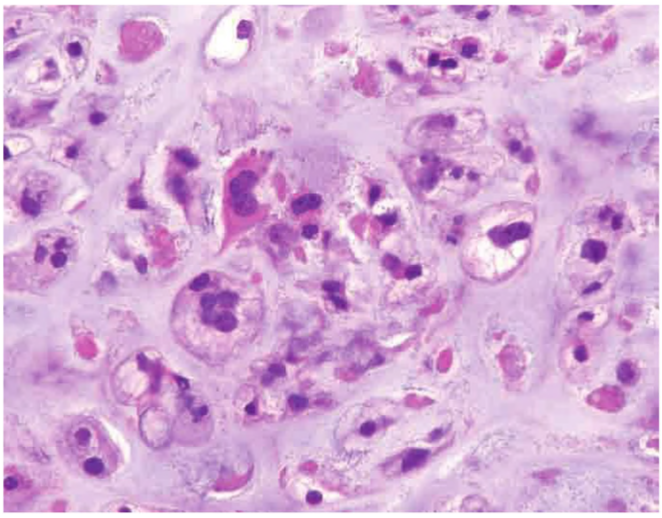


РИС. 26.31 Анапластические хондроциты в хондросаркоме.

Низкодифференцированные хондросаркомы изолированно наблюдаются редко, чаще — в качестве компонента *хондробластической остеосаркомы* (*см.* ранее).

Около 10% типичных высокодифференцированных хондросарком содержат еще один компонент — низкодифференцированную саркому. Такое сочетание называют *дедифференцированной хондросаркомой*. Морфологическими признаками *светлоклеточной хондросаркомы* являются наличие пластов крупных опухолевых хондроцитов с обильной светлой цитоплазмой и четкими межклеточными границами и множества остеокластоподобных гигантских клеток, а также формирование костной ткани внутри опухоли, что часто затрудняет дифференциальную диагностику с остеосаркомой. *Мезенхимальные хондросаркомы* представлены участками высокодифференцированного гиалинового хряща, окруженными пластами мелких округлых клеток, что создает картину, имитирующую саркому Юинга.

Хондросаркомы обычно локализуются в центральных отделах скелета: в тазу, ребрах, плечевом поясе. Светлоклеточные хондросаркомы отличаются тем, что развиваются в эпифизах длинных трубчатых костей. В отличие от энхондромы хондросаркома редко наблюдается в дистальных отделах конечностей. Клинические проявления: боль и постоянное увеличение в размере новообразования. Узловой характер роста опухоли обусловливает значительную эндостальную неровность контуров, хорошо видимую на рентгенограмме. Кальцифицированный матрикс проявляется в виде рыхлых очагов.

Медленный рост высокодифференцированных опухолей приводит к реактивному утолщению кортикального слоя кости, тогда как более агрессивные низкодифференцированные опухоли разрушают этот слой, и опухоль распространяется в окружающие мягкие ткани. Существует прямая зависимость между степенью дифференцировки опухоли и ее биологическим поведением [37]. К счастью, большинство типичных хондросарком растут медленно и относятся к опухолям с высокой степенью дифференцировки (G1 или G2). В одном из исследований 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями со степенями дифференцировки G1, G2 и G3 составляла 90, 81 и 43% соответственно.

Метастазирование при высокодифференцированных опухолях не описано, однако при низкой степени дифференцировки (G3) частота метастазов равна 70%.

Другим важным прогностическим признаком является размер опухоли. Опухоли размером более 10 см агрессивнее опухолей меньшего размера. Метастазы развиваются преимущественно в легких и костях. Лечение при типичных хондросаркомах заключается в широком хирургическом иссечении. При мезенхимальных и дедифференцированных хондросаркомах из-за их агрессивности необходима также химиотерапия.

ФИБРОЗНЫЕ И ФИБРОЗНО-КОСТНЫЕ ОПУХОЛИ

Опухоли, представленные преимущественно или только фиброзными элементами, крайне разнообразны. Некоторые из этих опухолей широко распространены.

Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицирующая фиброма

Фиброзный кортикальный дефект очень распространен (30–50% наблюдений среди детей старше 2 лет) и представляет собой скорее дефект развития, чем опухоль. Фиброзный кортикальный дефект в большинстве случаев расположен эксцентрически в метафизах длинных трубчатых костей (чаще всего в дистальном метафизе бедренной кости и проксимальном метафизе большеберцовой кости). Более чем в 50% наблюдений поражение двухстороннее или множественное. Очаги часто очень мелкие, ≈ 0,5 см в диаметре. При увеличении поражения до 5–6 см развивается *неоссифицирующая фиброма*, обычно диагностируемая лишь в пубертатном возрасте.

Морфология. Фиброзный кортикальный дефект и неоссифицирующая фиброма проявляются на рентгенограмме в виде удлиненного участка просветления с четкими границами, окруженного зоной склероза (рис. 26.32). Очаг представляет собой желтовато-коричневую или сероватую ткань, состоящую из фибробластов и макрофагов (гистиоцитов). Фибробласты без признаков атипии часто располагаются извилистыми пучками, а гистиоциты представляют собой многоядерные гигантские клетки с пучками пенистых макрофагов (рис. 26.33).

Фиброзный кортикальный дефект симптомов не имеет и часто выявляется случайно при рентгенографии. Большинство очагов подвергаются спонтанной резорбции через несколько лет после обнаружения, замещаясь зрелой костной тканью. При развитии неоссифицирующей фибромы часто нужна биопсия или кюретаж новообразования для уточнения диагноза.

Фиброзная дисплазия

Фиброзная дисплазия — доброкачественный процесс, происходящий в результате локального нарушения дифференцировки остеоцитов. В новообразовании при-

РИС. 26.32 Неоссифицирующая фиброма дистального метафиза большеберцовой кости: эксцентрическое просветление, окруженное зоной склероза.

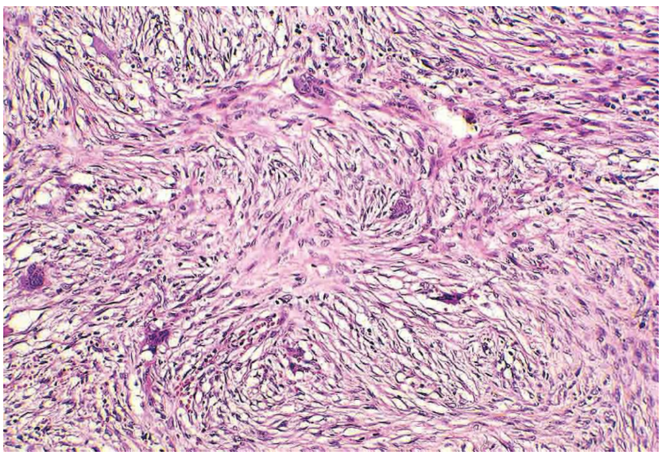


РИС. 26.33 Плетеное расположение пучков, образованных доброкачественными веретенообразными клетками и небольшим количеством остеокластоподобных гигантских клеток, является характерным проявлением фиброзного кортикального дефекта при неоссифицирующей фиброме.

сутствуют все компоненты зрелой кости, однако они не формируют нормальную структуру. Опухоль развивается во время роста скелета и проявляется тремя самостоятельными клиническими формами, которые могут сочетаться: (1) *монооссальной фиброзной дисплазией* (с вовлечением одной кости); (2) *полиоссальной фиброзной дисплазией* (с вовлечением нескольких костей); (3) *полиоссальной болезнью с эндокринной дисфункцией и появлением на коже пятен цвета кофе с молоком*. Нарушение эндокринной функции и скелета обусловлено доминантно негативными мутациями гена *GNAS* в процессе эмбриогенеза, также встречающимися при аденоме гипофиза (*см.* главу 24). Результат мутации — синтез гиперактивного белка, связывающего нуклеотид гуанин, что, в свою очередь, приводит к неконтролируемому росту [38].

Частота *монооссальной фиброзной дисплазии* составляет 70%. С равной частотой наблюдается у девочек и мальчиков обычно в раннем подростковом возрасте и после закрытия ростовой пластинки регрессирует. Чаще всего поражаются бедренная, плечевая, большеберцовая кости, ребра, челюсти и свод черепа. Заболевание обычно протекает бессимптомно и является случайной находкой во время обследования, однако может вызывать боль, приводить к спонтанным переломам и несоответствиям длины конечностей. Любая форма фиброзной дисплазии может вызвать значительное увеличение и деформацию костей скелета, а при вовлечении костей черепа приводит к обезображиванию черт лица. Монооссальная форма заболевания не переходит в полиоссальную.

Частота *полиоссальной фиброзной дисплазии без эндокринной дисфункции* составляет 27%. Эта форма фиброзной дисплазии манифестирует в чуть более раннем возрасте, чем монооссальная, и может создавать клинические проблемы вплоть до зрелого возраста. Обычно поражаются (в порядке убывания частоты) кости бедра, черепа, большеберцовая кость, плечевая кость, ребра, малоберцовая, лучевая, локтевая кости, нижняя челюсть, позвонки. Вовлечение костей лицевого черепа наблюдается в 50% случаев при умеренном поражении и в 100% при большом объеме поражения. Полиоссальная форма заболевания имеет склонность к вовлечению костей таза и пояса верхних конечностей, что приводит к их тяжелой деформации (например, деформации проксимального отдела плечевой кости по типу «пастуший посох») и спонтанным рецидивирующим переломам.

Полиоссальная фиброзная дисплазия с эндокринной дисфункцией и появлением на коже пятен цвета кофе с молоком является компонентом синдрома Маккуна–Олбрайта (3% всех случаев этой формы заболевания). Нарушение эндокринной функции проявляется ранним половым созреванием, гипертиреозом, аденомами гипофиза, секретирующими гормон роста, и первичной гиперплазией надпочечников. Тяжесть синдрома зависит от количества и типов клеток с мутацией гена *GNAS*. Самое распространенное проявление заболевания — преждевременное половое созревание (чаще у девочек). Поражение костей обычно одностороннее, а пятна на коже располагаются, как правило, на этой же стороне тела. Пятна на коже обычно крупные, цветом от темно-коричневых до цвета кофе с молоком, имеют неровные края (типа береговой линии) и находятся преимущественно на шее, груди, спине, плечах и в области таза.

Морфология. Очаги поражения при фиброзной дисплазии хорошо отграничены от окружающих тканей, располагаются интрамедуллярно и могут быть разных

размеров. Крупные очаги могут деформировать кость. Поражение представлено зернистой тканью светло-коричневого цвета, которая состоит из искривленных костных трабекул, внешне напоминающих иероглифы и окруженных очагами фибробластов с умеренной пролиферацией. По форме трабекулы напоминают китайские иероглифы, и в кости значительно снижено число окаймляющих остеобластов (рис. 26.34). В 20% наблюдений в зоне дезорганизованной ростовой пластинки выявляются узелки гиалинового хряща. Возможны кистозная трансформация, кровоизлияния, скопления пенистых макрофагов.

Клинические признаки. Клинические проявления фиброзной дисплазии могут быть различными в зависимости от степени вовлеченности костей. При моноссальной форме симптомы минимальны, кроме случаев функционально важной локализации поражения, например в шейке плечевой кости. Фиброзная дисплазия на рентгенограмме выглядит как четко отграниченный очаг по типу «матового стекла». При выраженной симптоматике или патологических переломах применяют органосберегающие хирургические методы лечения. Полиоссальная форма часто ассоциируется с прогрессированием заболевания. Если его диагностируют в раннем возрасте, высок риск осложнений в виде рецидивирующих переломов, деформации длинных трубчатых костей, персистирующего болевого синдрома, деформации костей лицевого черепа. В таких случаях применяют многоэтапные ортопедические методики. Для облегчения костных болей используют бифосфонаты. Редким осложнением полиоссальной фиброзной дисплазии является злокачественная трансформация опухоли в саркому.

Фибросаркомы

Коллагенпродуцирующие саркомы с фибробластическим фенотипом могут развиться в любом возрасте, но чаще наблюдаются в средние годы и в старости.

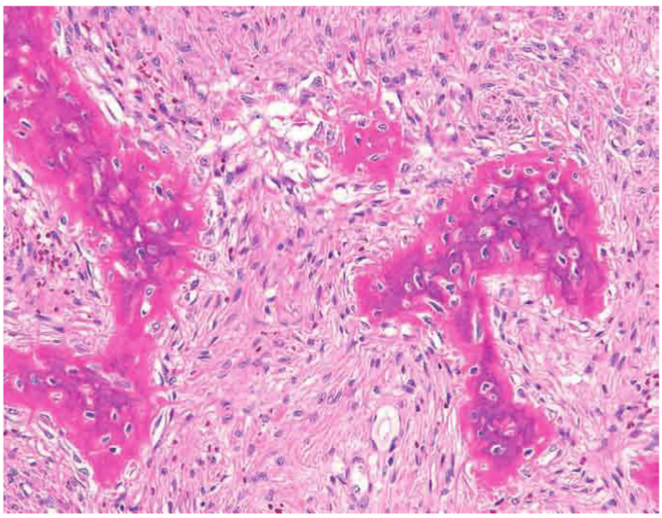


РИС. 26.34 Фиброзная дисплазия, представленная искривленными трабекулами незрелой костной ткани, внешне напоминающими иероглифы, и утратившими непрерывную кайму остеобластами, расположенными на основе из фиброзной ткани.

Фибросаркома встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, обычно *de novo*. Описаны случаи заболевания на фоне доброкачественных опухолей, инфаркта кости, болезни Педжета костей и в зоне облучения.

Морфология. Макроскопически большинство опухолей представляют собой крупный бело-коричневый узел с кровоизлияниями, который часто разрушает подлежащую кость и распространяется в окружающие мягкие ткани. Микроскопически опухоль состоит из злокачественных фибробластов, сгруппированных в извилистые переплетающиеся пучки. Степень дифференцировки определяется количеством продуцируемого коллагена и выраженностью клеточной атипии. Ранее некоторые фибросаркомы относили к *злокачественной фиброзной гистиоцитоме*, т.к. плеоморфные клетки опухоли напоминают гистиоциты (активированные тканевые макрофаги).

Фибросаркома клинически проявляется болезненным узлом, часто локализующимся в метафизе длинных трубчатых костей и плоских костях таза. Частое осложнение опухоли — патологические переломы. При рентгенографии выявляется расплывчатый литический очаг, нередко распространяющийся на прилегающие мягкие ткани. Прогноз заболевания зависит от размера поражения, локализации, стадии и степени дифференцировки опухоли. Крупные низкодифференцированные опухоли, малоперспективные в плане хирургического лечения, имеют плохой прогноз.

ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Саркома Юинга и примитивная нейроэктодермальная опухоль

Саркому Юинга и примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET), которые являются первичными злокачественными образованиями из мелких круглых клеток (*см.* главу 10) и поражают кости и мягкие ткани, относят к одной группе опухолей. Саркома Юинга и PNET имеют схожий нейрогенный фенотип, т.к. ассоциируются с одинаковой хромосомной транслокацией. Саркому Юинга и PNET рассматривают как варианты одной опухоли, различающиеся по дифференцировке. Опухоли с нейрогенной дифференцировкой относят к PNET, недифференцированные — к саркоме Юинга (данное разделение не имеет клинической значимости).

Саркома Юинга/PNET составляет 6–10% первичных злокачественных опухолей из костной ткани и занимает среди всех злокачественных опухолей костей у детей второе место по распространности после остеосаркомы. Саркома Юинга/PNET отличается самым ранним возрастом манифестации: большинство пациентов — дети 10–15 лет (80% опухолей развивается у пациентов моложе 20 лет). Мальчики болеют немного чаще, чем девочки, а лица с темным цветом кожи — значительно реже представителей европеоидной расы.

Большинство сарком Юинга/PNET сопровождается транслокацией, вовлекающей ген *EWS*, который расположен на 22-й хромосоме и кодирует факторы

транскрипции семейства ETS. Чаще всего вовлекается ген *FLI1* в результате транслокации t(11;22)(q24;q12). Ген, образованный слиянием указанных регионов, продуцирует химерный фактор транскрипции, нарушающий экспрессию сети генов-мишеней, что приводит к атипичной пролиферации клеток и их устойчивости к апоптозу [39]. По данным других исследований, саркома Юинга/PNET может развиваться из мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки [40].

Морфология. Саркома Юинга/PNET развивается в костномозговом канале и поражает кортикальный слой кости, периост и окружающие мягкие ткани. Опухоль представляет собой мягкую светло-коричневую массу, часто с очагами некроза и кровоизлияний. При микроскопии представлена тяжами мономорфных мелких округлых клеток, размером немного крупнее лимфоцитов (рис. 26.35). Клетки содержат небольшое количество светлой богатой гликогеном цитоплазмы. Наличие розеток Гомера–Райта (опухолевые клетки располагаются вокруг центрального фибриллярного пространства) является признаком нейрогенной дифференцировки. Строма в опухолях скудная, несмотря на небольшие фиброзные прослойки. При достаточно богатой клеточности митотическая активность опухоли относительно низкая.

Клинические признаки. Саркома Юинга/PNET в основном развивается в диафизах длинных трубчатых костей, чаще в бедренной, и плоских костях таза. Проявляется в виде растущей болезненной опухоли, часто с классическими признаками воспаления (отек, повышение температуры, напряжение мягких тканей). У некоторых пациентов развивается паранеопластический синдром — субфебрильная лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемия, лейкоцитоз, — что создает ложное впечатление инфекции. На рентгенограмме выявляется деструктивная литическая опухоль с нечеткими краями, прорастающая в окружающие мягкие ткани. В результате реактивных изменений периоста формируются костные структуры по типу *луковой шелухи*.

Лечение комплексное и включает химиотерапию, хирургическое удаление опухоли, в некоторых случаях — облучение. Применение химиотерапии позволило улучшить прогноз с 5–15 до 75% 5-летней выживаемости. Не менее 50% пациентов проходят длительный курс лечения. Важным прогностическим признаком является выраженность некроза в опухоли после химиотерапии. Также для определения прогноза проводят генетическое исследование [41].

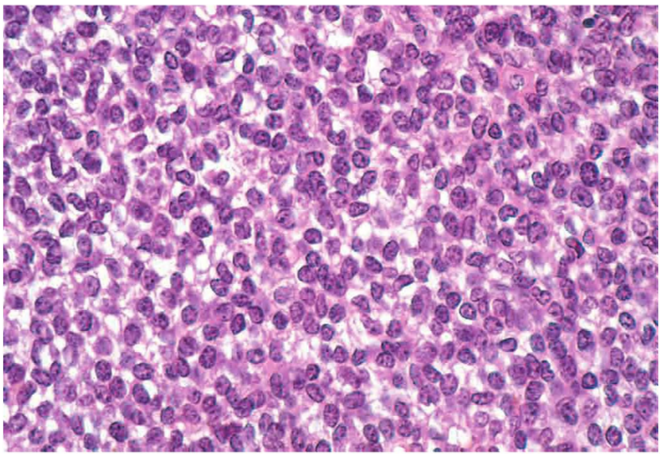


РИС. 26.35 Саркома Юинга. Видны тяжи мелких круглых клеток с небольшим количеством светлой цитоплазмы.

Гигантоклеточная опухоль

Название опухоли отражает ее гистологическое строение. Микроскопически гигантоклеточная опухоль представлена двумя видами клеток: крупными мононуклеарными клетками с эозинофильной цитоплазмой и остеокластоподобными многоядерными гигантскими клетками (отсюда второе название гигантоклеточной опухоли — *остеокластома*).

Гигантоклеточная опухоль встречается относительно редко и является доброкачественной, но отличается местным деструктивным типом роста. Возраст пациентов — 20–40 лет. Мононуклеарные клетки опухоли экспрессируют RANKL (считается, что остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки образуются с участием сигнального пути RANK/RANKL) [42].

Морфология. Опухоль обычно красно-коричневого цвета, с очагами кистозной дегенерации. Гистологически опухоль в основном представлена одинаковыми овальными мононуклеарными клетками, которые составляют пролиферирующий пул опухоли, и остеокластоподобными многоядерными гигантскими клетками, содержащими 100 ядер и более (рис. 26.36). Характерны вторичные изменения в виде очагов некроза, кровоизлияний, отложения гемосидерина, формирования реактивной кости.

Клинические признаки. Гигантоклеточная опухоль у взрослых вовлекает эпифизы и метафизы костей, у подростков опухоль обычно ограничивается проксимальной зоной роста кости, располагается в метафизе.

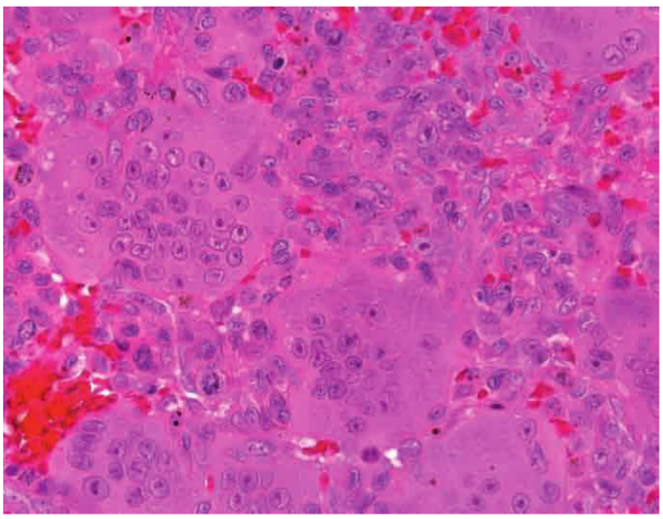


РИС. 26.36 Доброкачественная гигантоклеточная опухоль из многоядерных гигантских клеток на фоне стромы, содержащей мононуклеарные клетки.

Большинство локализуется в зоне коленного сустава (дистальный отдел бедренной кости, проксимальный отдел большеберцовой кости), однако могут быть вовлечены любые костные структуры. Частое расположение опухоли в области суставов нередко приводит к клинике артрита, иногда опухоли проявляются патологическими переломами. Большинство гигантоклеточных опухолей одиночные, однако могут быть и множественные очаги, особенно в дистальных отделах конечностей. Гигантоклеточные опухоли часто разрушают субхондральную костную пластинку (рис. 26.37), кортикальный слой и формируют выпуклый узел на поверхности кости, покрытый реактивной костной тканью. Края опухоли относительно хорошо отграничены от окружающей костной ткани. Клиническое течение гигантоклеточной опухоли часто непредсказуемое. При выполнении кюретажа частота рецидивов составляет 40–60%, метастазирования в легкие — 4%.

Аневризмальная киста кости

Аневризмальная киста кости — доброкачественная опухоль, представленная многокамерными кистами, заполненными кровянистым содержимым, которые могут быстро расти. Несмотря на рентгенологические признаки злокачественности, опухоль имеет доброкачественный характер течения. Опухоль ассоциируется с транслокацией 17p13, что приводит к нарушению регуляции USP6 — деубиквитинирующего фермента [43].

РИС. 26.37 МРТ гигантоклеточной опухоли, заполняющей бо́льшую часть мыщелка бедра и вовлекающей субхондральную костную пластинку.

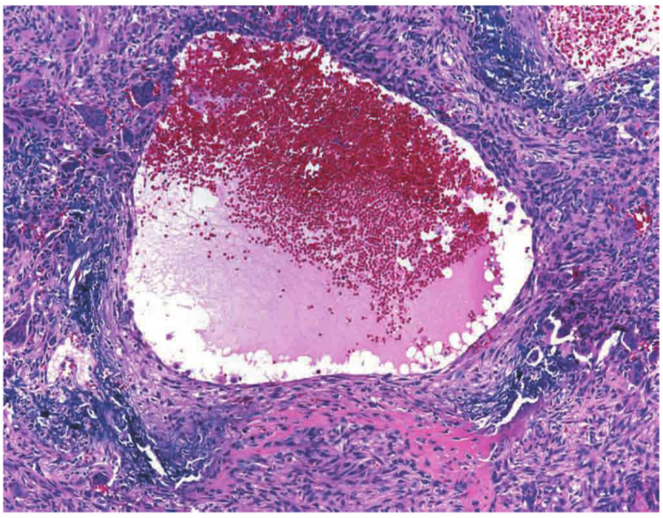


РИС. 26.38 Аневризмальная киста кости, заполненная кровянистым содержимым. Стенка кисты состоит из пролиферирующих фибробластов, реактивной костной ткани и остеокластоподобных гигантских клеток.

Морфология. Макроскопически аневризмальная киста кости представлена многокамерными кистами с кровянистым содержимым, которые разделены тонкими желтовато-белыми перегородками (рис. 26.38). Стенки кист состоят из крупных мономорфных фибробластов (могут быть митозы), остеокластоподобных многоядерных гигантских клеток и реактивной костной ткани. Костные трабекулы выстланы остеобластами, расположение их соответствует контурам фиброзных септ. В 30–35% наблюдений выявляется нетипичный хрящеобразный матрикс, называемый *голубой костью*. Очаги некроза как следствие патологического перелома наблюдаются редко.

Клинические признаки. Аневризмальная киста кости наблюдается в любом возрасте (чаще всего в первые 20 лет жизни) и не имеет половой предрасположенности. Наиболее часто поражаются метафизы длинных трубчатых костей и задняя поверхность тел позвонков. Основные симптомы — боль и отек. При поражении позвонков возможны компрессия нервов и появление неврологических симптомов. Патологические переломы наблюдаются редко.

На рентгенограмме аневризмальная киста представляет собой эксцентрический очаг с четкими контурами (рис. 26.39А). Большинство очагов субтотально лизированы, часто содержат тонкие прослойки реактивной кости на периферии. С помощью КТ и МРТ можно выявить внутренние септы и определить характер жидкости в кисте (*см.* рис. 26.39Б).

Лечение хирургическое: обычно выполняют кюретаж, в редких случаях — блоковую резекцию опухоли. После неполного удаления опухоли оставшийся объем поражения может подвергнуться спонтанной регрессии. Частота рецидивов невысока.

Метастатическая болезнь

Метастатические опухоли являются самыми частыми злокачественными опухолями костей. Обычно мета-

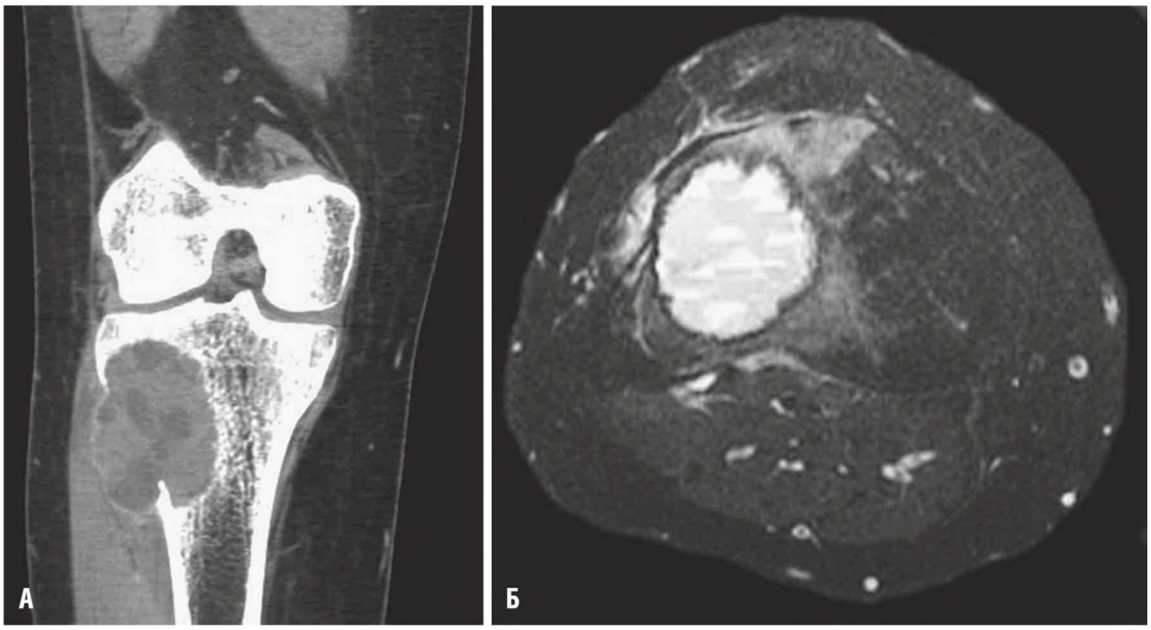


РИС. 26.39 **(А)** Аксиальная КТ эксцентрической аневризмальной кисты большеберцовой кости. Мягкотканный компонент отграничен тонкой полоской реактивной субпериостальной кости. **(Б)** Аксиальная МРТ выявляет характерное жидкостное содержимое.

стазы в кости появляются на терминальной стадии заболевания. Пути распространения опухолевых клеток: (1) прямая инвазия; (2) лимфогенная или гематогенная диссеминация; (3) интраспинальное распространение (например, через венозное сплетение Батсона). Метастазировать в кости может любая злокачественная опухоль. У взрослых более 75% костных метастазов обусловлены раком предстательной железы, молочной железы, почек и легких. У детей в кости метастазируют нейробластома, опухоль Вильмса, остеосаркома, саркома Юинга, рабдомиосаркома.

Костные метастазы обычно множественные, но при карциноме почки и щитовидной железы часто формируются солидные метастазы. Метастазы поражают (в порядке убывания частоты): кости осевого скелета (позвоночный столб, таз, ребра, череп, грудину), проксимальный отдел бедренной и плечевой костей. Красный костный мозг костей, богатый капиллярными сосудами со слабым кровотоком, облегчает имплантацию и рост опухолевых клеток. Метастазы в коротких трубчатых костях кистей и стопы наблюдаются редко, обычно при раке легкого, почек или толстой кишки. Рентгенологическая картина костных метастазов может быть исключительно литической, исключительно бластической или смешанной. В литических очагах клетки опухоли экспрессируют простагландины, цитокины и PTH-связанные белки, которые стимулируют резорбцию костной ткани остеокластами. Сами опухолевые клетки кость не резорбируют. Лизис костной ткани происходит при большой концентрации таких факторов роста, как TGF-β, IGF-1, FGF, PDGF, и костных морфогенетических белков. Последние, в свою очередь, создают благоприятную среду для роста опухолевых клеток.

Метастазы карциномы почки, рака легкого, ЖКТ и меланомы приводят к лизису кости, метастазы других опухолей — к склерозированию кости. В частности, метастазы аденокарциномы предстательной железы вызывают склероз кости, секретируя белок WNT, который стимулирует образование кости остеобластами. Большинство метастазов вызывают смешанную реакцию костной ткани.

СУСТАВЫ

Строение суставов обеспечивает их подвижность и механическую стабильность. Суставы подразделяют на солидные (несиновиальные) и полостные (синовиальные). Солидные суставы — *синартрозы* — не имеют суставной полости, поэтому возможны лишь минимальные движения. Солидные суставы бывают фиброзные или хрящевые в зависимости от типа ткани, которая соединяет суставные поверхности костей.

Фиброзный синартроз — это, например, соединение костей черепа и корней зубов с челюстями. Хрящевой синартроз (*синхондроз*) — это симфиз (лобковый, между телом и рукояткой грудины). *Полостные суставы* имеют суставную полость, которая обеспечивает достаточно большую подвижность сустава. Полостные суставы расположены между двумя концами костей, сформированных через энхондральную оссификацию, и укреплены плотной фиброзной капсулой, связками и мышцами. Граница суставной поверхности образована синовиальной тканью, которая закреплена на подлежащей капсуле и не покрывает суставные поверхности. Поверхность синовии гладкая на всем протяжении, кроме участков прикрепления к кости, где она образует множественные складки. Синовия выстлана синовиоцитами — кубическими клетками, расположенными в 1–4 слоя. Синовиоциты синтезируют гиалуроновую кислоту и различные белки. Синовиальная выстилка не имеет базальной мембраны, что обеспечивает быстрый обмен веществ между синовиальной жидкостью и кровью. Асептическая и вязкая синовиальная жидкость является фильтратом плазмы и содержит гиалуроновую кислоту, которая служит лубрикантом и обеспечивает питание суставных гиалиновых хрящей.

Гиалиновый хрящ — уникальная соединительная ткань, идеально компенсирующая нагрузки и снижающая трение суставных поверхностей. Хрящ практически не кровоснабжается, не имеет собственной иннервации и лимфатической системы. Гиалиновый хрящ состоит из коллагена типа II, воды, протеогликанов и хондроцитов. Каждый компонент имеет специфическую функцию: коллагеновые волокна предотвращают сжимание хряща и вертикальную деформацию; вода и протеогликаны обеспечивают тургор и эластические свойства и играют важную роль в ограничении трения суставных поверхностей; хондроциты как синтезируют матрикс, так и разрушают его энзимами, поэтому период полужизни различных структур матрикса варьирует от нескольких недель (протеогликаны) до нескольких лет (коллаген типа II). Заболевания, непосредственно повреждающие хрящ, ассоциируются с активацией катаболических ферментов и снижением уровня ингибиторов, что ускоряет процессы деградации матрикса. Цитокины, например IL-1 и TNF, запускают процессы деградации, мишенями которых являются хондроциты, синовиоциты, фибробласты и воспалительные клетки. Разрушение суставного хряща собственными клетками организма — существенный механизм многих заболеваний суставов.

Артриты

ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит, называемый также *дегенеративной болезнью суставов*, — самая распространенная патология суставов и одна из 10 причин потери трудоспособности в популяции. Остеоартрит характеризуется прогрессирующим разрушением суставного хряща. В США на лечение этой патологии и выплаты пособий по нетрудоспособности ежегодно тратится более 33 млрд долларов. Термин «остеоартрит» означает воспалительное заболевание, однако, несмотря на наличие воспалительных клеток (как правило, небольшого количества), остеоартрит рассматривают в первую очередь как дистрофическое заболевание суставов у лиц с генетической предрасположенностью, приводящее к стойкому нарушению функции суставов.

В большинстве случаев остеоартрит развивается медленно, без очевидных причин. В этих случаях его относят к возрастным изменениям и называют *идиопатическим*, или *первичным*, *остеоартритом*. Поражение, как правило, является олигоартикулярным (не более 4 суставов), но может принимать генерализованный характер.

В ≈ 5% наблюдений остеоартрит развивается у молодых пациентов с предрасположенностью к этому заболеванию, например с травмой сустава, врожденной деформацией сустава(ов) или некоторыми фоновыми системными заболеваниями (СД, охронозом, гемохроматозом, выраженным ожирением). В этих ситуациях остеоартрит называют *вторичным остеоартритом*.

Характерные нарушения наблюдают у профессиональных спортсменов. Так, у игроков в бейсбол поражаются плечевой и локтевой суставы, у баскетболистов — коленные суставы. Отмечается некоторое гендерное различие: у женщин чаще поражаются колени и суставы рук, у мужчин — бедренные суставы.

Патогенез. Остеоартрит — многофакторное заболевание, обусловленное генетическими факторами и факторами окружающей среды. Исследования семейных случаев заболеваний и близнецов позволили установить, что остеоартрит ассоциируется с мутациями нескольких генов, каждый из которых по отдельности не обладает большим патогенетическим потенциалом. В исследовании GWAS остеоартрит активно изучают, и вероятно, вскоре удастся выявить генетические факторы, ответственные за развитие этого заболевания. На основании результатов проведенных исследований была предложена гипотеза, что в патогенезе остеоартрита участвуют белки, в частности белки сигнального пути WNT и метаболиты простагландинов [44].

Основные факторы окружающей среды, влияющие на развитие остеоартрита, связаны со старением и биохимическим стрессом и усугубляются ожирением, недостаточно развитым мышечным каркасом, структурными нарушениями суставов и их нестабильностью. Связь с возрастом прослеживается отчетливо: частота остеоартрита возрастает по экспоненте в популяции старше 50 лет, а к 65 годам признаки заболевания имеют 80–90% людей.

Однако рассматривать остеоартрит только как проявление старения хряща — слишком упрощенный подход. Механизмы, вызывающие остеоартрит, сложны и до конца не ясны, однако несомненно, что центральным звеном патогенеза являются хондроциты. Развитие остеоартрита имеет несколько стадий: (1) повреждение хондроцитов, связанное со старением организма, влиянием генетических и биохимических факторов; (2) ранний остеоартрит, для которого характерны пролиферация хондроцитов и секреция медиаторов воспаления, коллагенов, протеогликанов и протеаз, которые,

взаимодействуя друг с другом, индуцируют процессы ремоделирования хрящевого матрикса и вторичные воспалительные изменения в синовии и подлежащей кости; (3) поздний остеоартрит, когда рецидивирующее повреждение и хроническое воспаление приводят к нарушению функции хондроцитов, значительной потере хрящевой ткани и выраженным изменениям подлежащей кости [45].

Морфология. Для ранних стадий остеоартрита характерна пролиферация хондроцитов с формированием кластеров. Со временем в матриксе снижается концентрация протеогликанов и повышается содержание воды. Вследствие этого по мере истончения поверхностного слоя хряща и деградации молекул коллагена типа II в горизонтальной и вертикальной волокнистых структурах матрикса формируются трещины. Макроскопически суставная поверхность выглядит размягченной и мелкозернистой. Со временем хондроциты погибают, и хрящ слущивается полнослойным лоскутом. Фрагменты хряща и субхондральной кости попадают в суставную полость, формируя свободно флотирующие фрагменты (*суставные мыши*). Обнаженная субхондральная костная пластинка становится новой суставной поверхностью, которая при трении с противоположной дегенеративной суставной поверхностью полируется и становится гладкой, что придает суставной поверхности вид слоновой кости (*эбурнеация кости*) (рис. 26.40). Одновременно с этим происходит склерозирование подлежащей губчатой кости. Характерны мелкие переломы и трещины, позволяющие синовиальной жидкости попадать внутрь кости только в одном направлении, в результате формируется клапанный механизм, приводящий к появлению кист с фиброзной стенкой. По краям суставной поверхности формируются остеофиты (костные наросты по типу шляпки гриба), которые со временем покрываются фиброзно-хрящевой или гиалиновой тканью, постепенно подвергающейся оссификации. Фиброзные изменения синовиальной оболочки обычно минимальны, количество воспалительных клеток в ней небольшое.

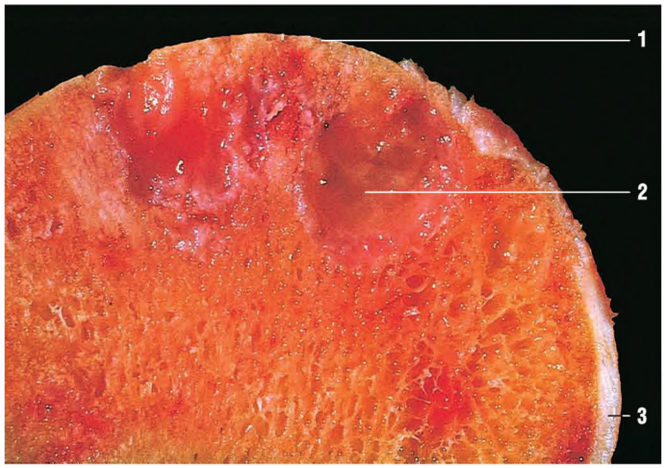


РИС. 26.40 Выраженный остеоартрит с мелкими фрагментами суставного хряща поверх обнаженной кости. 1 — суставная поверхность с отсутствием хряща; 2 — субхондральная киста; 3 — резидуальный суставной хрящ.

Клинические признаки. Остеоартрит — коварное заболевание, поскольку на начальной стадии обычно протекает бессимптомно до возраста 50 лет. При наличии выраженных проявлений остеоартрита в возрасте до 50 лет необходимо искать первичную причину или предрасполагающий фактор. Характерными симптомами являются глубокая боль в суставе, усиливающаяся при движении, утренняя скованность суставов, крепитация и ограничение их подвижности. Изменение позвоночного канала под воздействием остеокластов приводит к корешковому синдрому, болезненности, мышечным спазмам и неврологическим нарушениям.

Обычно поражаются один или несколько суставов, генерализованные формы заболевания редки. Чаще в патологический процесс вовлекаются бедренные и коленные суставы, нижний поясничный и шейный отделы позвоночника, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы, запястно-пястный и предплюснево-плюсневый суставы (рис. 26.41). У женщин нередко в области дистальных межфаланговых суставов формируются остеофиты — *узлы Гебердена*. Лучезапястный, локтевой и плечевой суставы обычно не поражаются.

В настоящее время не существует эффективных методов предотвращения первичного остеоартрита и контроля его прогрессирования. Заболевание может не прогрессировать на протяжении многих лет, однако чаще медленно прогрессирует. Остеоартрит — вторая по частоте причина снижения трудоспособности после заболеваний сердечно-сосудистой системы.

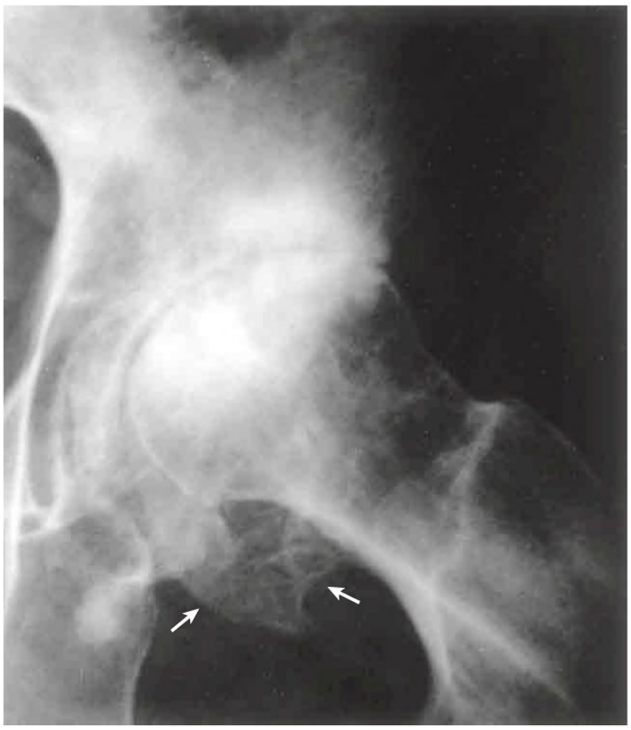


РИС. 26.41 Выраженный остеоартрит бедра. Суставная полость сужена, отмечаются субхондральный склероз с отдельными рентген-негативными кистами овальной формы и сформированный остеофит (*стрелки*).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — хроническое системное воспалительное заболевание, поражающее многие органы и ткани (кожу, кровеносные сосуды, легкие, сердце, мышцы), но преимущественно суставы. Ревматоидный артрит часто приводит к разрушению суставных хрящей и формированию анкилоза в результате негнойного пролиферативного и воспалительного синовита. Причины ревматоидного артрита неизвестны, но отмечены генетическая предрасположенность, влияние факторов окружающей среды и выраженных аутоиммунных реакций, играющих решающую роль в развитии, прогрессировании и хронизации заболевания.

Ревматоидным артритом страдает ≈ 1% населения в мире. Женщины заболевают в 3–5 раз чаще мужчин. Самый распространенный возраст манифестации болезни — 40–70 лет, однако проявления могут быть в любом возрасте.

Морфология. Ревматоидный артрит имеет широкий спектр морфологических изменений, наиболее выраженные наблюдаются в суставах. Для ранних стадий заболевания характерны отек, утолщение и гипертрофия синовии, гладкая поверхность которой покрывается мягкими округлыми разрастаниями — ворсинами (рис. 26.42). Характерные гистологические признаки поражения сустава: (1) плотный периваскулярный воспалительный инфильтрат синовиальной стромы, представленный лимфоидными агрегатами (преимущественно хелперными Т-клетками CD4+), В-клетками, плазматическими, дендритными клетками и макрофагами (*см.* рис. 26.42В); (2) повышенная васкуляризация в ответ на вазодилатацию и ангиогенез с поверхностным отложением гемосидерина; (3) агрегация волокон фибрина, покрывающих синовию (телец, формой похожих на рисовые зерна), и попадание фибрина в суставную полость; (4) накопление нейтрофилов в синовиальной жидкости и на поверхности синовии, обычно без глубокого вовлечения стромы; (5) повышение активности остеокластов подлежащей кости, что приводит к пенетрации синовии в костную ткань, появлению околосуставных эрозий, субхондральных кист и развитию остеопороза; (6) формирование *паннуса.* Паннусом называют синовиальную ткань, содержащую воспалительный инфильтрат, грануляционную ткань и фибробласты, которая нарастает на суставной хрящ и вызывает его эрозию. После полного разрушения суставного хряща паннус участвует в формировании *фиброзного анкилоза*, который впоследствии оссифицируется. Так формируется *костный анкилоз.* Часто артрит сопровождается воспалением сухожилий, связок и прилегающих мышц.

Ревматоидные узелки — самые частые кожные проявления ревматоидного артрита. Узелки наблюдаются в ≈ 25% случаев, обычно на продвинутой стадии болезни, и локализуются на участках тела, подверженных давлению, в частности на локтевой поверхности предплечья, локтях, затылке, в пояснично-крестцовой области. Реже узелки формируются в легких, селезенке, перикарде, миокарде, на клапанах сердца, в стенке аорты и других органах. Ревматоидные узелки имеют мягкую консистенцию, округлую форму, безболезненны, располагаются в подкожной клетчатке. Микроскопически узелок представляет собой гранулему с очагом фибриноидного некроза в центре, окруженного кольцом эпителиоидных гистиоцитов (активированных маркофагов) и множественными лимфоцитами и плазматическими клетками (рис. 26.43).

Пациентов с выраженными эрозиями, ревматоидными узелками и высоким титром ревматоидного фактора относят к группе риска развития различных видов васкулита (*см.* главу 11). Ревматоидный васкулит является серьезным осложнением ревматоидного артрита, особенно если поражаются жизненно важные органы. Картина изменений крупных, средних и мелких артерий такая же, как при узелковом полиартериите, за ис-

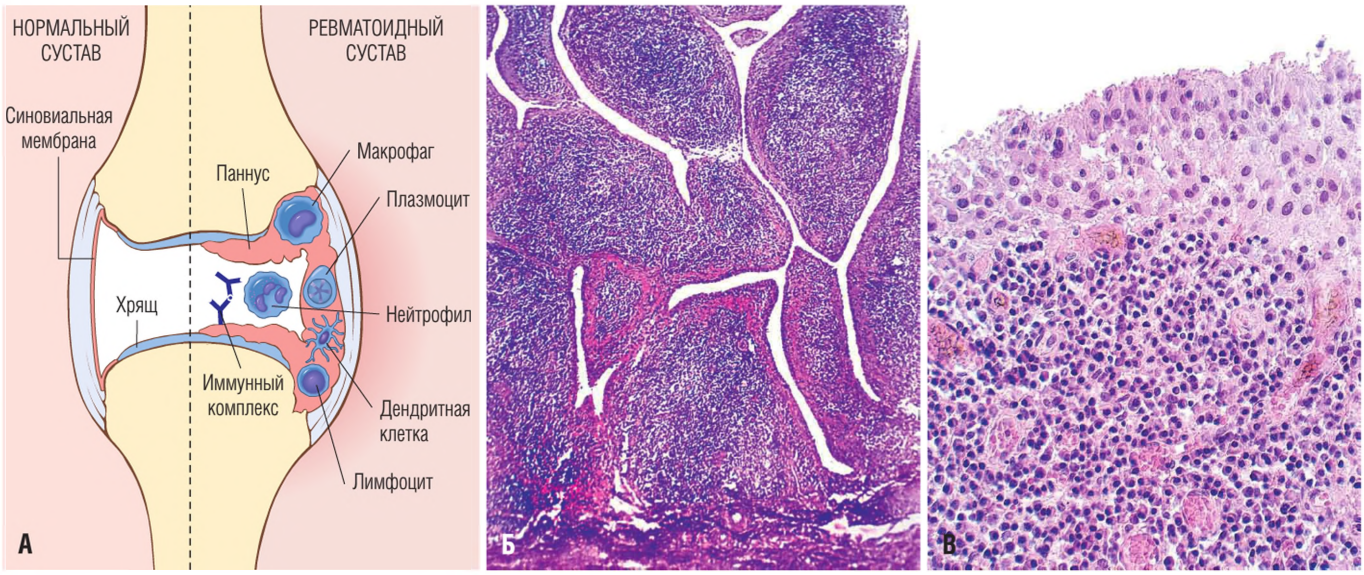


РИС. 26.42 Ревматоидный артрит. **(А)** Схематическое изображение поражения сустава. **(Б)** При малом увеличении выявляется выраженная гипертрофия синовии с формированием ворсин. **(В)** При большем увеличении отмечается выраженный лимфоидный инфильтрат в субсиновиальной ткани [Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002 — А].

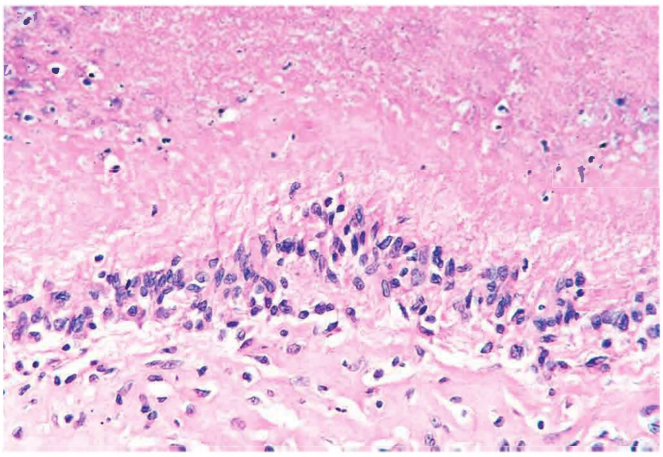


РИС. 26.43 Подкожный ревматоидный узелок с зоной некроза (*вверху*), окруженной макрофагами и клетками хронического воспаления.

ключением того, что при ревматоидном артрите почки не поражаются. Часто мелкие артерии, например *vasa nervorum* и сосуды пальцев, подвергаются обструкции из-за облитерирующего эндартериита, что приводит к периферической нейропатии, формированию язв и развитию гангрены. Лейкоцитарный венулит обусловливает развитие пурпуры, кожных язв и инфаркта ногтевого ложа.

Патогенез. Многие аспекты патогенеза до сих пор неясны. В настоящее время специалисты придерживаются мнения, что ревматоидный артрит развивается из-за генетической предрасположенности к артритогенным антигенам, приводящей к нарушению иммунной аутотолерантности и развитию хронического воспаления. Этот механизм лежит в основе острого артрита, который сопровождается аутоиммунной реакцией, активацией хелперных Т-клеток CD4+ и локальным высвобождением медиаторов воспаления и цитокинов, что приводит к разрушению сустава (рис. 26.44).

Генетическая предрасположенность — важнейший фактор патогенеза ревматоидного артрита. Доказано, что с ревматоидным артритом ассоциируются специфические аллели *HLA-DRB1*, которые имеют общую последовательность аминокислот в третьей гипервариабельной области β-цепи, обусловливающей форму эпитопа. Эпитоп расположен на антигенсвязывающем участке молекулы DR. Этот участок является специфическим местом связывания антигена(ов), что лежит в основе воспалительного синовита. К другим генам, ассоциированным с развитием ревматоидного артрита, относится *PTPN22*, который кодирует белок тирозинфосфатазу-22, участвующий в активации и контроле клеток воспаления, в т.ч. Т-лимфоцитов.

Роль факторов окружающей среды, в частности артритогенных антигенов, в развитии заболевания остается неизвестной. Были выявлены EBV, ретровирусы, парвовирусы, микобактерии, *Borrelia* spp., *P. mirabilis* и *Mycoplasma* spp., однако ни один из них не был признан значимым фактором. Недавно было обнаружено, что в патогенезе болезни участвуют *цитруллинированные*

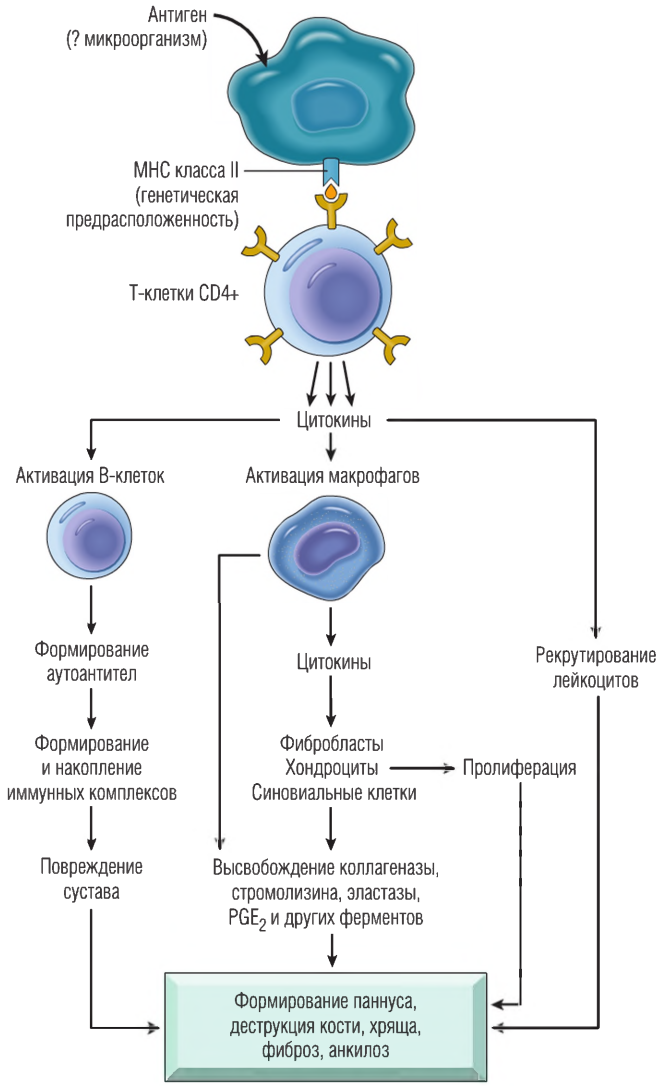


РИС. 26.44 Иммунопатогенез ревматоидного артрита. MHC — главный комплекс гистосовместимости; PG — простагландин.

белки (белки, подвергшиеся ферментной обработке с преобразованием аргинина в цитруллин, многие из них являются фибринами), образующиеся в организме (особенно в легких у курящих лиц). Хроническая иммунная реакция на эти факторы может быть важным этапом патогенеза ревматоидного артрита [46].

После острого воспалительного синовита развитие хронического деструктивного ревматоидного артрита обусловливает *аутоиммунная реакция*, в которой главную роль играют Т-клетки. Антигены, вызывающие такую реакцию, точно не известны. На животных моделях доказано значение коллагена типа II и гликозаминогликанов, однако их роль в развитии заболевания у людей спорна. В пораженных суставах на ранних стадиях заболевания появляются активированные Т-лимфоциты CD4+ и Т-клетки памяти. Важную роль в воспалительной реакции играют T_H17-клетки, которые рекрутируют нейтрофилы и моноциты. Воспалительную реакцию также могут поддерживать T_H1-клетки, продуцирующие IFN-γ. У ≈ 80%

пациентов, страдающих ревматоидным артритом, выявляются аутоантитела к Fc-комплексу аутологичного IgG (ревматоидный фактор). Чаще всего это антитела класса M, но могут быть Ig и других классов. В сыворотке, синовиальной жидкости и на синовиальной мембране могут формироваться иммунные комплексы (RA-IgG).

Циркулирующие иммунные комплексы являются маркерами активности заболевания, хотя не являются ключевым звеном патогенеза. У некоторых пациентов ревматоидный фактор отсутствует (*серонегативный ревматоидный артрит*) или выявляется на фоне других заболеваний (иногда ревматоидный фактор обнаруживается у полностью здоровых людей). У больных ревматоидным артритом выявляются антитела к антициклическому цитруллинированному белку, которые обладают большей специфичностью (не обнаруживаются при других воспалительных заболеваниях или у здоровых людей). Исследования показали, что повышение уровня антител к антициклическому цитруллинированному белку в сочетании с активным Т-клеточным ответом на него свидетельствует о хронизации процесса [47, 48].

Какие медиаторы приводят к развитию деструктивного пролиферативного синовита? Это довольно обычная «группа подозреваемых». Цитокины, секретируемые Т-лимфоцитами (IFN-γ, IL-17), стимулируют синовиоциты и макрофаги, которые продуцируют провоспалительные молекулы, например IL-1, IL-6, IL-23, TNF, простагландин E_2, оксид азота, колониестимулирующий FGF и TGF-β. Эти медиаторы активируют клетки эндотелия и синовии, тем самым способствуя агрегации лимфоцитов и миграции клеток воспаления. Кроме того, медиаторы стимулируют повышение продукции хрящевой тканью матриксных металлопротеиназ, которые наряду с комплексами антиген–антитело играют важную роль в деструкции хряща. Медиаторы также являются потенциальными стимуляторами остеокластогенеза и активности остеокластов, активируя продукцию RANKL. RANKL также экспрессируется Т-лимфоцитами и активированными синовиоцитами. В итоге отечная, гиперплазированная синовия с повышенными адгезивными свойствами и выраженной воспалительной инфильтрацией формирует на суставном хряще паннус, стимулируя резорбцию подлежащей костной ткани. Наличие паннуса в конечном итоге приводит к необратимому разрушению хряща и эрозии субхондральной кости.

Из всех медиаторов только один тесно связан с патогенезом ревматоидного артрита — TNF. Роль этого белка в патогенезе установлена после клинических испытаний препаратов-антагонистов TNF, снимающих отек, боль и предотвращающих прогрессирование заболевания (*см.* далее).

Клинические признаки. Проявления ревматоидного артрита очень вариабельны. В 50% случаев заболевание развивается медленно и незаметно, манифестирует слабостью и генерализованной мышечной болью, через несколько недель или месяцев появляется суставная симптоматика. Вовлеченные суставы варьируют по локализации. Для ревматоидного артрита характерно *первичное симметричное вовлечение мелких суставов*. Сначала поражаются суставы кистей и стоп (пястно-фаланговые и межфаланговые), затем вовлекаются лучезапястные суставы, суставы голеностопа, локтевые и коленные суставы. Иногда поражается верхний отдел позвоночника. Бедро и пояснично-крестцовый отдел позвоночника обычно в процесс не вовлекаются.

Пораженные суставы становятся отечными, появляются локальная гипертермия, характерная болезненность и тугоподвижность после покоя. У ≈ 10% пациентов заболевание манифестирует остро (с развитием клинической картины заболевания в течение нескольких дней). Поражаются несколько суставов, симптомы достаточно выражены. При типичном течении заболевания поражение суставов прогрессирует в течение нескольких месяцев или лет. Сначала ограниченность движений минимальна, впоследствии становится более выраженной. Течение заболевания может быть медленным или стремительным, выраженность симптомов варьирует. Основные нарушения происходят в первые 4–5 лет болезни. В ≈ 20% случаев наблюдаются периоды частичной или полной ремиссии, но заболевание неизбежно рецидивирует и может вовлечь другие суставы.

Основные рентгенологические признаки — наличие выпота в полости сустава, околосуставная остеопения и эрозия, уменьшение межсуставной щели и снижение высоты суставного хряща (рис. 26.45). Разрушение сухожилий, связок и капсулы сустава приводит к характерным деформациям, включая радиальную девиацию запястий, ульнарную девиацию пальцев, к нарушениям разгибания пальцев по типу «лебединая шея» или «ласт моржа». В итоге деформация суставов не позволяет больному осуществлять даже минимальные движения. В крупных суставах из-за повышения внутрисуставного давления и выбухания синовии могут формироваться кисты наподобие кисты Бейкера в коленном суставе.

Чувствительными лабораторными показателями, позволяющими с большой вероятностью заподозрить ревматоидный артрит, являются ревматоидный фактор и антитела к антициклическому цитруллинированному белку (однако следует помнить, что ревматоидный фактор присутствует и при других заболеваниях, а иногда в крови при ревматоидном артрите). При анализе синовиальной жидкости ревматоидный артрит подтверждается наличием нейтрофилов, высоким содержанием белка, низким содержанием слизи, однако эти показатели не патогномоничны. Диагноз основывается на клинических проявлениях, а также на наличии 4 признаков из следующих: (1) скованность суставов после покоя; (2) артрит 3 суставов или более; (3) артрит суставов кисти; (4) симметричное поражение суставов; (5) ревматоидные узелки; (6) ревматоидный фактор в сыворотке; (7) характерные рентгенологические изменения.

Лечение ревматоидного артрита направлено на снижение воспаления, уменьшение боли и замедление разрушения суставов, которое приводит к инвалидизации. Терапия включает кортикостероиды и биологические или синтетические модуляторы клеточной

РИС. 26.45 Ревматоидный артрит. Диффузная остеопения, выраженное сужение межсуставных щелей запястных, пястных, фаланговых и межфаланговых суставов, перисуставные эрозии костей и ульнарная девиация пальцев.

активности, например антагонисты TNF. Как отмечалось ранее, такая схема эффективна при лечении разных заболеваний. Однако препараты-антагонисты TNF не входят в схему поддерживающей терапии, поэтому пациенты должны принимать препараты других групп для продления ремиссии. Кроме того, терапия антагонистами TNF повышает восприимчивость к инфекциям, в частности к *M. tuberculosis*.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ

Идиопатический ювенильный артрит, ранее называвшийся *ювенильным ревматоидным артритом*, объединяет все варианты артрита у пациентов моложе 16 лет, персистирующие не менее 6 нед. Идиопатический ювенильный артрит — одно из самых распространенных заболеваний соединительной ткани, поражающее 30–50 тыс. детей в США ежегодно и являющееся причиной функциональных нарушений. Этиология идиопатического ювенильного артрита неизвестна. Выделяют 7 клинических вариантов идиопатического ювенильного артрита, которые сами по себе могут быть также проявлениями различных заболеваний или следствием различных генетических нарушений: (1) системный артрит; (2) олигоартрит; (3) серопозитивный полиартрит; (4) серонегативный полиартрит; (5) артрит, ассоциированный с энтезитом (воспаление в месте прикрепления сухожилий мышц к кости); (6) псориатический артрит; (7) недифференцированный артрит.

В отличие от ревматоидного артрита у взрослых при идиопатическом ювенильном артрите чаще наблюдаются олигоартрит и системные заболевания, чаще поражаются крупные суставы, а ревматоидные узелки и ревматоидный фактор обычно отсутствуют, но чаще обнаруживаются антиядерные антитела. Как при ревматоидном артрите, риск развития идиопатического ювенильного артрита ассоциируется с генетическими нарушениями (в аллелях HLA) и факторами окружающей среды. Широкий спектр проявлений заболевания указывает на участие в патогенезе многих факторов. Воспалительный синовит и морфологические изменения схожи с таковыми при ревматоидном артрите. Есть данные о нарушении иммунорегуляции и повышении активности Т-клеток памяти CD4+ во внутрисуставной жидкости пораженных суставов. Характерна выраженная экспрессия цитокинов, которые регулируют развитие воспаления.

Системный артрит может иметь острое начало и сопровождаться ремиттирующей лихорадкой, мигрирующей и рецидивирующей сыпью, гепатоспленомегалией и серозитом. Долгосрочные клинические наблюдения позволили установить, что возможны рецидивы и персистирование заболевания, связанные с его тяжестью и серьезными осложнениями.

Артрит, поражающий в течение первых 6 мес не более 4 суставов при отсутствии псориаза и доказанных генетических нарушений HLA-B27, называют *олигоартритом*. Олигоартрит развивается у детей младшего возраста (обычно моложе 6 лет), асимметричный и часто ассоциируется с иридоциклитом и наличием антиядерных антител.

Серопозитивный полиартрит похож на полиартрит взрослых и чаще развивается у девочек-подростков. *Серонегативный полиартрит* поражает в течение первых 6 мес более 5 суставов. Клинические проявления перекликаются с олигоартритом и серонегативным полиартритом взрослых, характерны тугоподвижность пораженных суставов и слабый отек.

Артрит, ассоциированный с энтезитом, поражает в основном мальчиков младше 6 лет, особенно часто HLA-B27-позитивных. Энтезит и артрит развиваются в местах прикрепления сухожилий и связок и в суставах нижних конечностей.

Недифференцированный артрит диагностируют у пациентов, не имеющих достаточных критериев включения в другие группы или при смешанной клинической картине.

Долгосрочный прогноз при идиопатическом ювенильном артрите сильно варьирует. Несмотря на то что у многих пациентов заболевание имеет постоянно активное течение, только у 10% развиваются выраженные функциональные нарушения.

СЕРОНЕГАТИВНЫЕ СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

Серонегативные спондилоартропатии — это группа заболеваний, развивающихся после воздействия факторов окружающей среды, особенно инфекционных агентов, у людей с генетической предрасположенностью.

К группе серонегативных спондилоартропатий относятся *анкилозирующий спондилоартрит*, *реактивный артрит* (синдром Рейтера и артрит, ассоциированный с энтеритом), *псориатический артрит* и *артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки* (язвенный колит, болезнь Крона). Многие из этих заболеваний ассоциируются с дефектами аллелей HLA-B27 и провоцируются инфекцией, однако выявить специфические антитела, как правило, не удается (отсюда и название спондилоартропатий «серонегативные»).

Клинические проявления являются иммуноопосредованными и запускаются Т-клеточным ответом, направленным против неизвестного антигена, при этом антитела могут перекрестно реагировать с собственными клетками тканей опорно-двигательного аппарата. Заболевание клинически проявляется периферическим или осевым олигоартритом и энтэзопатией. Для серонегативных спондилоартропатий характерны воспаление в суставах и внесуставные проявления: поражения глаз, кожи и сердечно-сосудистой системы.

Анкилозирующий спондилоартрит

Анкилозирующий спондилоартрит (называемый также *ревматоидным спондилитом* или *болезнью Штрюмпеля–Мари*) — это хронический синовит, приводящий к разрушению суставного хряща и формированию костного анкилоза. Особенно часто поражаются пояснично-крестцовый отдел позвоночника, крестцово-подвздошные суставы и апофизиальные суставы (между отростками и буграми). Воспаление сухожилий и связок приводит к их оссификации, способствующей изменению формы позвоночного столба и слиянию тел позвонков, формированию костных наростов, что проявляется значительным снижением подвижности позвоночника.

Заболевание обычно манифестирует в 10–30 лет, мужчины заболевают в 2–3 раза чаще женщин. Сначала появляется боль в спине, которая часто прогрессирует и приобретает хроническое течение. Периферические суставы (бедренные, коленные, плечевые) поражаются в 30–35% случаев. Частые осложнения: переломы позвоночника, увеит, аортит, амилоидоз.

В ≈ 90% случаев тяжелого течения заболевание обусловлено генетическими нарушениями. 90% пациентов являются HLA-B27-позитивными, но есть основания предполагать, что в патогенезе задействованы и другие гены. Недавнее крупномасштабное генетическое исследование позволило установить связь заболевания с геном *ARTS1*, кодирующим пептидазу, укорачивающую антигены для презентации их молекулам HLA класса I, и геном *IL23R* (ген рецептора IL-23). Предполагается, что IL-23, который активирует ответ T_H17-клеток, играет важную роль в патогенезе заболевания [49].

Синдром Рейтера

Синдром Рейтера — это реактивный артрит, состоящий из триады: артрита, негонококкового уретрита (или цервицита) и конъюнктивита. Большинство пациентов — мужчины 20–30 лет, более 80% HLA-B27-позитивны. Этот реактивный артрит также поражает людей, инфицированных ВИЧ. Заболевание, вероятно, обусловлено аутоиммунной реакцией, вызванной инфицированием ЖКТ (бактериями родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) и мочеполовой системы (*Chlamydia* spp.). Проявления артрита обычно развиваются через несколько недель после уретрита или диареи. Ранними признаками являются тугоподвижность суставов и боль в нижнем отделе спины. Локти, колени и стопы поражаются чаще всего, но, как правило, асимметрично. Синовит сухожилий пальцев кистей и стоп приводит к сосисковидной деформации пальцев, а окостенение зон прикрепления сухожилий и связок — к формированию пяточных шпор и костных наростов. У пациентов с тяжелым течением заболевания в патологический процесс вовлекается позвоночник и клиническая картина становится неотличимой от анкилозирующего спондилита. Внесуставными проявлениями синдрома Рейтера могут быть: воспалительный баланит, нарушения проводимости сердца, аортальная регургитация. Клиническое течение синдрома Рейтера крайне вариабельно. Проявления артрита обычно то усиливаются, то ослабевают в течение от нескольких недель до 6 мес. Около 50% пациентов страдают рецидивирующим артритом, тендинитом, фасциитом и болью в пояснично-крестцовой области, что значительно ухудшает качество жизни.

Артрит, ассоциированный с энтеритом

Возбудителями артрита, ассоциированного с энтеритом, являются бактерии ЖКТ, например родов *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*. Основной компонент клеточных мембран этих микроорганизмов — липополисахариды, стимулирующие иммунную реакцию. Артрит манифестирует внезапно, чаще поражает колени, лодыжки, реже запястья, пальцы кистей и стоп. Заболевание длится около 1 года и редко осложняется анкилозирующим спондилоартритом.

Псориатический артрит

Псориатический артрит — это хроническая воспалительная артропатия, ассоциированная с псориазом, поражающая периферические и осевые суставы и места прикрепления сухожилий. Восприимчивость к заболеванию обусловлена генетически и определяется нарушениями в аллелях HLA-B27 и HLA-Cw6. Артрит развивается более чем у 10% больных псориазом. Псориатический артрит имеет разные фенотипические подтипы. Заболевание развивается обычно медленно (острое начало наблюдается в 30–35% случаев). Симптомы появляются в возрасте 30–50 лет. Локализация поражений может варьировать и

быть асимметричной. Более чем в 50% наблюдений первыми поражаются межфаланговые суставы кистей и стоп, что может сопровождаться сосисковидной деформацией пальцев. Могут вовлекаться и крупные суставы: локтевые, голеностопные, коленные, бедренные [50]. В 20–40% случаев выявляются нарушения пояснично-крестцового отдела. Внесуставные поражения встречаются редко, в основном конъюнктивит и ирит. Гистологически псориатический артрит идентичен ревматоидному артриту, однако псориатический артрит протекает обычно легче, ремиссии более длительны и деструктивные изменения суставов наблюдаются реже.

ИНФЕКЦИОННЫЙ АРТРИТ

Суставы могут поражаться гематогенным путем любыми микроорганизмами. Кроме того, инфицирование может произойти путем прямой инокуляции или распространиться с прилегающих тканей (при абсцессе или остеомиелите). Инфекционный артрит потенциально опасен, т.к. может быстро привести к деструкции и стойкой деформации сустава.

Бактериальный артрит

Частой причиной гнойного артрита являются бактериальные инфекции. Обычно бактерии попадают в полость сустава при бактериемии, у новорожденных есть опасность заражения из очагов подлежащего эпифизарного остеомиелита.

Самыми распространенными возбудителями являются гонококки, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *H. influenzae* и грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp. и др.).

Артрит, вызванный *H. influenzae*, характерен для детей младше 2 лет, а *S. aureus* — основная причина артрита у взрослых, гонококки преобладают у молодежи. Пациенты, страдающие серповидно-клеточной анемией, подвержены заражению *Salmonella* spp. в любом возрасте. Названные инфекции поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой, кроме гонококкового артрита — он более характерен для сексуально активных женщин. Предрасполагающими факторами для развития бактериального артрита являются иммунодефицит (врожденный или приобретенный), хронические заболевания, травмы суставов, хронический артрит любой этиологии и внутривенное введение наркотиков.

Классическая клиническая картина: острое начало заболевания, боль, отек инфицированного сустава и ограничение амплитуды его движений. Среди системных проявлений — лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ. При диссеминации гонококковой инфекции симптомы менее выражены. В 90% наблюдений негонококковых артритов поражается один крупный сустав, чаще коленный, далее (в порядке убывания частоты) бедренный, плечевой, локтевой, запястье, грудино-ключичный суставы. Осевые суставы чаще поражаются при наркотической зависимости. Быстрая диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить деформацию суставов.

Туберкулезный артрит

Туберкулезный артрит — хроническое, прогрессирующее моноартикулярное заболевание. Встречается во всех возрастных группах, особенно часто у взрослых. Обычно туберкулезный артрит развивается как осложнение остеомиелита или висцерального (чаще легочного) туберкулеза (*см.* главу 8) после гематогенного его распространения. Заболевание развивается медленно, с нарастающей болью. Системные проявления могут отсутствовать. Микроскопически наблюдаются классические туберкулезные гранулемы с очагом казеозного некроза. Синовиальная ткань может сформировать паннус на суставном хряще и вызвать эрозию кости. Хроническое заболевание приводит к выраженным нарушениям функций суставов, фиброзному анкилозу и облитерации суставной полости. Обычно поражаются крупные суставы конечностей, чаще бедренные, коленные и голеностопные.

Артрит при болезни Лайма

Артрит при болезни Лайма (*см.* главу 8) обусловлен инфекцией *B. burgdorferi*, которая передается при укусе клеща *Ixodes ricinus*. Первичное проявление — поражение кожи, к которому в течение нескольких дней или недель присоединяется поражение других органов, в первую очередь суставов.

У 60–80% пациентов с болезнью Лайма, не получавших лечение, поражения суставов происходят в срок от нескольких недель до 2 лет от начала заболевания. Артрит — проявление поздней стадии заболевания. Клинически артрит при болезни Лайма рецидивирующий и мигрирующий. Поражаются крупные суставы (в порядке убывания частоты): коленные, плечевые, локтевые суставы и лодыжки. В период обострения обычно появляется симптоматика в области одного или двух суставов, которая длится несколько недель или месяцев. На фоне инфекции развивается хронический папиллярный синовит с гиперплазией синовиоцитов, отложением фибрина, мононуклеарной инфильтрацией (особенно Т-клетками CD4+) и формированием «луковичного» склероза стенок артерий. Морфологические изменения при тяжелом артрите очень схожи с таковыми при ревматоидном артрите. Методом импрегнации серебром в 25% случаев вблизи кровеносных сосудов выявляются микроорганизмы. Хронический артрит, резистентный к антибиотикам, наблюдается в 10% случаев и обусловлен аутоиммунными нарушениями. Считается, что молекулы HLA-DR связываются с эпитопом поверхностного белка *B. burgdorferi*, что инициирует Т-клеточный ответ на этот эпитоп. Т-клетки могут перекрестно реагировать с неизвестными антигенами. Формируется синовиальный паннус, который провоцирует постепенное разрушение хряща и стойкую деформацию сустава [51].

Вирусный артрит

Артрит может развиться на фоне вирусных заболеваний, в частности вызванных альфа-вирусом, парвавирусом B19, вирусом краснухи, EBV, вирусами гепатитов B и C. Клинические проявления вирусных

артритов разнообразны и варьируют от острых до подострых. Пока не ясно, являются ли суставные симптомы следствием непосредственного поражения суставов, как, например, при краснухе и некоторых альфа-вирусных инфекциях, или проявлением системной аутоиммунной реакции, как, например, при других формах реактивных или постинфекционных артритов [52]. У ВИЧ-инфицированных наблюдается широкий спектр ревматических состояний, в т.ч. реактивный артрит, псориатический артрит, септический артрит. Вероятно, патогенез ВИЧ-ассоциированных форм артрита является аутоиммунным. Применение новых методов лечения ретровирусной инфекции позволяет уменьшить проявления артрита.

АРТРИТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОТЛОЖЕНИЕМ КРИСТАЛЛОВ СОЛЕЙ

Отложение кристаллов солей в полости суставов ассоциируется с широким спектром острых и хронических заболеваний. Среди эндогенных кристаллов выделяют ураты из монофосфата натрия, пирофосфата кальция, гидроксиапатита. К экзогенным кристаллам, способным вызвать заболевания суставов, относят кристаллы сложных эфиров кортикостероидов, талька, полиэтилена, метилметакрилата и биоматериалов. К сожалению, некоторые производители протезов помимо силикона используют полиэтилен и метилметакрилат. В процессе изнашивания протеза образуются кристаллы, которые могут вызвать локальный артрит и несостоятельность протеза. Эндогенные и экзогенные кристаллы активируют цитокиновый каскад, что лежит в основе патогенеза заболевания. Обсудим два наиболее важных варианта этого вида артропатии: подагру, вызванную накоплением уратов, и псевдоподагру, вызванную отложением пирофосфата кальция.

Подагра и подагрический артрит

Человек — единственное млекопитающее, страдающее от спонтанно развивающейся гиперурикемии, которая обусловлена дефицитом фермента уриказы, обеспечивающей деградацию мочевой кислоты у млекопитающих. Дефицит уриказы в сочетании с высокой скоростью реабсорбции мочевой кислоты предрасполагает к развитию гиперурикемии и подагры, являющейся терминальной стадией гиперурикемии.

Подагра характеризуется повторяющимися приступами *острого подагрического артрита* в результате кристаллизации уратов внутри или около суставов. В конце концов развивается *хронический подагрический артрит* и формируются *тофусы*. Тофусы представляют собой крупные агрегаты кристаллов уратов, окруженные воспалительными элементами (*см.* далее). У большинства пациентов с хронической подагрой развивается уремическая нефропатия. Гиперурикемия (уровень уратов в плазме более 6,8 мг/дл) является необходимым, но не достаточным условием для развития подагры. Более 10% населения Западного полушария имеют повышенный уровень уратов в плазме, однако страдают подагрой лишь менее 0,5% из них. Подагра может быть первичной (в большинстве случаев идиопатическая) и вторичной (гиперурикемия является последствием установленного заболевания, а симптомы подагры не доминируют в общей клинической картине) (табл. 26.7). Роль гиперурикемии в развитии гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и резистентности к инсулину остается в центре внимания исследователей.

Патогенез. Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуринов. Гиперурикемия в 10% наблюдений развивается в результате гиперпродукции уратов из-за повышения метаболизма клетки (например, при злокачественных опухолях, псориазе, распаде опухолей при химиотерапии) и снижения их экскреции.

Уровень мочевой кислоты в плазме регулируется в почках, где происходят процессы клубочковой фильтрации, реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции. Примерно 90% мочевой кислоты реабсорбируется, важную роль в этом играет ген *URAT1* (транспортера уратов типа 1). Снижение фильтрации и экскреции мочевой кислоты лежит в основе большинства наблюдений первичной подагры. Синтез пуринов происходит посредством двух сигнальных путей: (1) пути метаболизма *de novo*, когда пурины синтезируются из непуриновых предшественников; (2) патологического пути метаболизма нуклеиновых кислот (рис. 26.46). В регуляции второго пути участвует фермент гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (HGPRT). Дефицит этого фермента приводит к повышению синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo* и, соответственно, увеличению концентрации мочевой кислоты. Полное отсутствие HGPRT ассоциируется со *сцепленным с Х-хромосомой синдромом Леш–Найхена* и характеризуется гиперурикемией, тяжелым неврологическим дефицитом, нарушением умственного развития и подагрическим артритом. Менее выраженный дефицит HGPRT может вызвать гиперурикемию, подагрический артрит и незначительный неврологический дефицит. Дефицит и полное отсутствие HGPRT достаточно редки.

ТАБЛИЦА 26.7 Классификация подагры

Первичная подагра (90%)
Гиперпродукция мочевой кислоты
Диета
Невыявленные ферментативные нарушения (80–90%)
Выявленные ферментативные нарушения, например частичный дефицит HGPRT (редко)
Снижение экскреции мочевой кислоты при нормальном ее синтезе
Вторичная подагра (10%)
Гиперпродукция мочевой кислоты при нарушенной ее экскреции
Увеличение метаболизма ядерных аминокислот (например, при лейкемиях и других агрессивных опухолях)
Врожденные нарушения метаболизма (например, полное отсутствие HGPRT)
Снижение экскреции мочевой кислоты при нормальном ее синтезе
Хроническая болезнь почек

HGPRT — гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза.

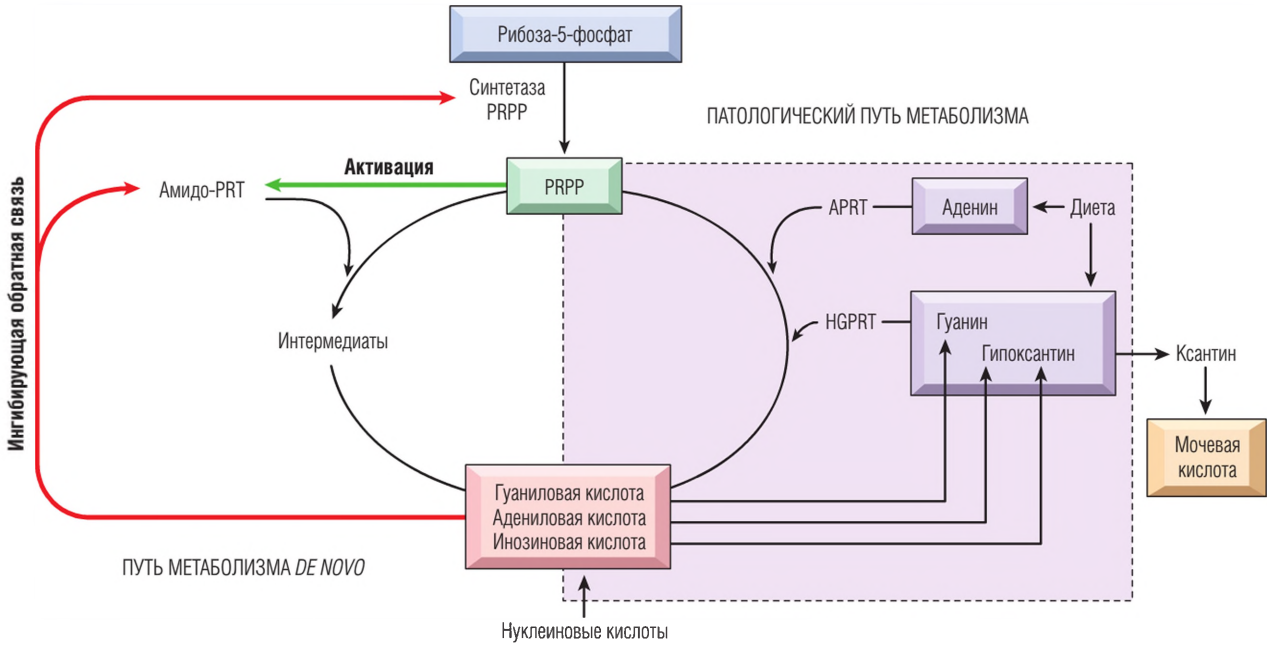


РИС. 26.46 Метаболизм пуринов. Образование пуриновых нуклеотидов из фосфорибозилпирофосфата (PRPP) при пути метаболизма *de novo* катализируется амидо-PRT, при патологическом пути метаболизма — аденозин-фосфорибозилтрансферазой (APRT) и гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазой (HGPRT). PRT — фосфорибозилтрансфераза.

Как указывалось ранее, гиперурикемия не обязательно приводит к развитию подагры. Переходу бессимптомной гиперурикемии в подагру способствуют многие факторы, среди которых:

- *возраст пациента* и *длительность гиперурикемии*. Подагра редко развивается, если гиперурикемия длится менее 20–30 лет;
- *генетическая предрасположенность*. Помимо полного отсутствия HGPRT подагра ассоциируется со многими наследственными изменениями и передается из поколения в поколение;
- *тяжелая алкогольная зависимость*, увеличивающая риск приступов подагры;
- *ожирение*, которое повышает риск развития бессимптомной подагры;
- некоторые *лекарственные средства* (например, тиазиды), снижающие экскрецию уратов, что повышает вероятность развития подагры;
- *отравление свинцом* («свинцовая» подагра) (*см.* главу 9).

Центральным звеном патогенеза подагры является отложение в полости сустава кристаллов мононатриевых уратов (рис. 26.47). Растворимость мононатриевых уратов в суставной жидкости зависит от температуры (при более низкой температуре растворимость мононатриевых уратов ниже) и концентрации ионов и мочевой кислоты внутри сосудов. Кристаллизация зависит от наличия ядрообразующих агентов, например растворимых волокон коллагена, хондроитина сульфата, протеогликанов, фрагментов хряща и других веществ. Поскольку суставная жидкость хуже растворяет мочевую кислоту, чем плазма, уровень уратов в суставной жидкости повышается быстрее, чем в плазме, особенно в периферических суставах (лодыжек и пальцев), где температура обычно ≈ 20°C. На фоне длительной гиперурикемии в синовии и суставном хряще формируются кристаллы уратов и микротофусы. В результате неизвестных причин, возможно травмы, кристаллы попадают в синовиальную жидкость и запускается каскад острой воспалительной реакции, обусловливающей клинику подагрического артрита. Макрофаги фагоцитируют кристаллы мононатриевых уратов и посредством неустановленного механизма активируют инфломасому NALP3 — мультипротеиновый комплекс, включающий протеазу каспазы 1. Каспаза 1 активирует ряд цитокинов, наиболее значимые из них — IL-1β и IL-18. IL-1β индуцирует экспрессию молекул адгезии и синтез нейтрофильных хемокинов CXCL8. Нейтрофилы в синовии высвобождают свободные радикалы, лейкотриены (лейкотриен B_4) и лизосомные ферменты. Так идет развитие острого подагрического артрита (*см.* рис. 26.47), симптомы которого исчезают через несколько дней или недель [53].

Повторяющиеся приступы острого подагрического артрита приводят к хронизации процесса и формированию тофусов в воспаленной синовии и окружающей сустав ткани или где-либо еще. Через некоторое время поражается хрящ и нарушается функция сустава. Неизвестно, почему хронический подагрический артрит некоторое время бессимптомен, хотя в полости сустава выявляются кристаллы мочевой кислоты.

Морфология. Морфологические изменения при подагре: (1) острый подагрический артрит; (2) хронический тофусный артрит; (3) тофусы других локализаций; (4) подагрическая нефропатия (иногда).

Острый подагрический артрит характеризуется нейтрофильным инфильтратом в синовии и синови-

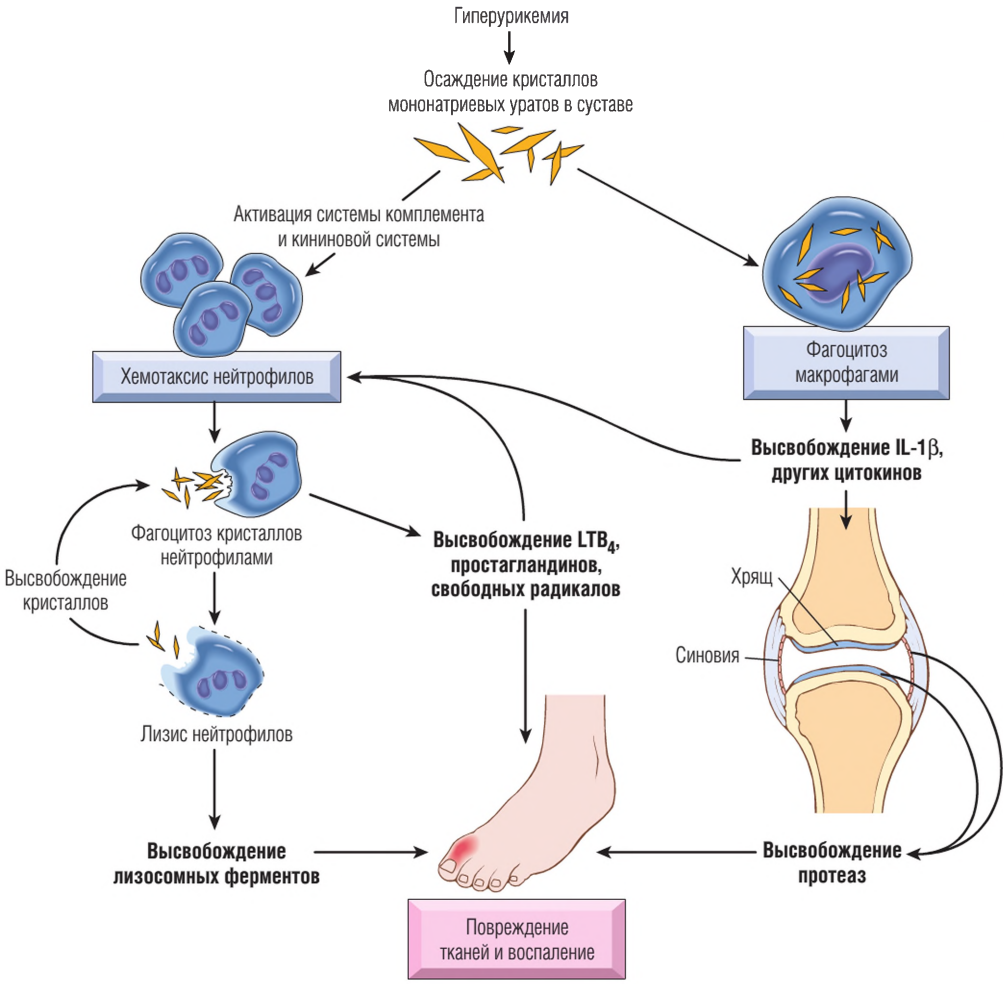


РИС. 26.47 Патогенез острого подагрического артрита. IL — интерлейкин; LTB_4 — лейкотриен B_4.

альной жидкости. В цитоплазме нейтрофилов часто присутствуют кристаллы мононатриевых уратов, которые формируют в синовии небольшие кластеры. Кристаллы имеют форму игл и отрицательное двойное лучепреломление. Синовия отечна и содержит агрегаты лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Приступ острого подагрического артрита завершается, когда разрушаются все кристаллы.

Хронический тофусный артрит развивается на фоне атак острого подагрического артрита с повторной преципитацией кристаллов уратов. Ураты могут сильно изменить суставную поверхность и сформировать в синовии депозиты (рис. 26.48). Синовия становится гиперплазированной, фиброзированной и утолщенной из-за воспалительного инфильтрата, может сформироваться паннус, разрушающий хрящ и кость. При тяжелом течении заболевания наблюдаются фиброзный анкилоз кости, частичная или полная утрата функции сустава.

Тофус — патогномоничный признак подагры. Тофусы образуются в местах крупных отложений кристаллов мочевой кислоты, окруженных воспалительным валом из макрофагов, лимфоцитов и гигантских клеток инородных тел, которые могут быть полностью или частично заполнены кристаллами мочевой кислоты (рис. 26.49). Тофусы могут формироваться в суставных хрящах и в прилегающих связках, сухожилиях, мягких тканях,

РИС. 26.48 Препарат большого пальца при подагре. Тофус белого цвета с поражением сустава и мягких тканей.

включая сумку коленного сустава, суставной отросток локтевой кости и ахиллово сухожилие, а также в мочках ушей. Реже тофусы формируются в почках, хрящах носа, коже пальцев, ладоней и стоп. Поверхностные тофусы могут изъязвляться.

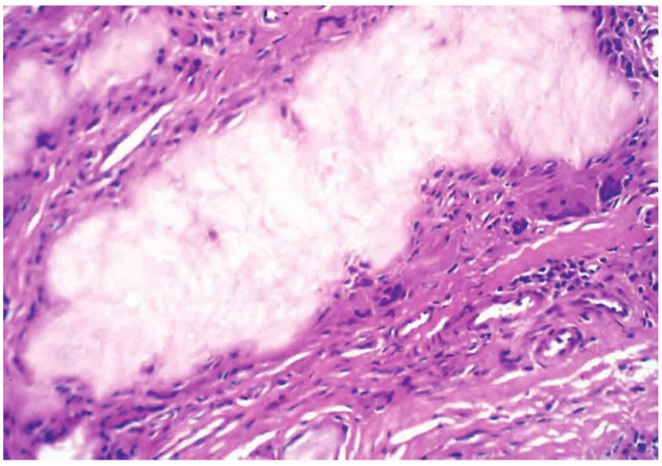


РИС. 26.49 Микрофотография подагрического тофуса. Скопление кристаллов уратов, окруженное реактивными фибробластами, мононуклеарными воспалительными клетками и гигантскими клетками.

Подагрическая нефропатия (*см.* главу 20) ассоциируется с отложением кристаллов мононатриевых уратов в интерстиции мозгового вещества почки. Кристаллы мочевой кислоты могут быть свободно расположенными в мочевыводящих путях, что приводит к формированию уратных камней. Могут развиться вторичные осложнения, например пиелонефрит, особенно при обструкции мочевыводящих путей.

Клинические признаки. В клинической картине подагры выделяют несколько стадий: (1) бессимптомная гиперурикемия; (2) острый подагрический артрит; (3) подострая подагра; (4) хроническая тофусная подагра. *Бессимптомная гиперурикемия* развивается у мужчин во время полового созревания, а у женщин после менопаузы. Многие годы *острый подагрический артрит* протекает в виде приступов, ассоциированных с локальной гиперемией, повышением температуры и нарушением функции суставов. Типичные симптомы артрита появляются редко, кроме небольшого повышения температуры. Большинство приступов являются моноартикулярными. В 50% случаев поражается плюснефаланговый сустав. У ≈ 90% пациентов происходят подагрические приступы в следующих суставах (в порядке убывания частоты): плюсневых, голеностопных, коленных, запястных, фаланговых, локтевых. При отсутствии лечения приступ подагры длится от нескольких часов до двух недель, затем происходит разрешение приступа и заболевание переходит в стадию *бессимптомной ремиссии*. У некоторых пациентов повторные приступы не наблюдаются вовсе, у других повторяются в течение нескольких месяцев или лет. В отсутствие поддерживающей терапии интервал между приступами уменьшается, часто они становятся полиартритическими. В конце концов спустя годы подагра переходит в *хроническую стадию*. От первого приступа острого подагрического артрита до хронической тофусной подагры проходит в среднем 12 лет. На последней стадии заболевания на рентгенограммах выявляются характерные околосуставные эрозии костей, вызванные резорбцией костной ткани остеокластами. Прогрессирование приводит к тяжелой инвалидизации.

У пациентов с подагрой распространены сердечно-сосудистые заболевания, включая атеросклероз и артериальную гипертензию. В некоторых случаях наблюдаются нарушения со стороны почек в виде колик, обусловленных выведением песка и камней, что может вызвать острую подагрическую нефропатию. У ≈ 20% пациентов с хронической подагрой развивается хроническая почечная недостаточность. Диагноз «подагра» должен быть поставлен быстро, т.к. многие лекарственные препараты могут снять симптоматику острого артрита и приостановить формирование тофусов. Лекарственная терапия важна, т.к. многие проявления заболевания зависят от уровня и выраженности гиперурикемии. Подагра не влияет на продолжительность жизни, но может значительно снизить ее качество.

Псевдоподагра

Заболевание, вызванное отложением кристаллов пирофосфата кальция, называют *псевдоподагрой* или *хондрокальцинозом*. Это одно из самых распространенных заболеваний, связанных с отложениями кристаллов солей в полости суставов. Обычно заболевание развивается после 50 лет, частота нарастает с возрастом (30–60% случаев наблюдается в возрасте более 85 лет), половая принадлежность не имеет значения. Выделяют *спорадическую* (*идиопатическую*), *наследственную* и *вторичную псевдоподагру*. При наследственной псевдоподагре отложение кристаллов начинается в относительно раннем возрасте и ассоциируется с выраженным остеоартритом. Аутосомно-доминантная форма псевдоподагры обусловлена мутациями гена *ANKH*, кодирующего трансмембранный транспортный канал пирофосфата [54]. Вторичная псевдоподагра ассоциируется с различными заболеваниями, включая травмы суставов, гиперпаратиреоз, гемохроматоз, гипомагниемию, гипотиреоз, охроноз и СД. Причина отложения кристаллов неизвестна, вероятно, нарушается активность матриксных ферментов и пирофосфатазы.

Морфология. Сначала кристаллы появляются в матриксе хряща, менисках и межпозвоночных дисках. По мере увеличения депозитов поверхность хрящевой ткани разрывается, и кристаллы пирофосфата попадают в полость сустава, где их фагоцитируют макрофаги, активируя в клетках инфломасому NALP3, что приводит к активации серии провоспалительных реакций, сходных по проявлениям и механизмам с реакциями на кристаллы уратов (*см.* рис. 26.47). Нейтрофилы, активированные медиаторами воспаления, обусловливают формирование хронического воспаления и фиброза. Рыхлые отложения кристаллов выявляются при гистологическом исследовании в виде характерных жемчужно-голубых агрегатов. Одиночные кристаллы обычно имеют размер 0,5–5 мкм и геометричную форму, обладают слабым двойным лучепреломлением (рис. 26.50). Редко кристаллы могут формировать подобие тофусов.

Псевдоподагра часто протекает бессимптомно, но может вызывать острый артрит, который легко спутать с проявлением ревматоидного артрита или остеоартри-

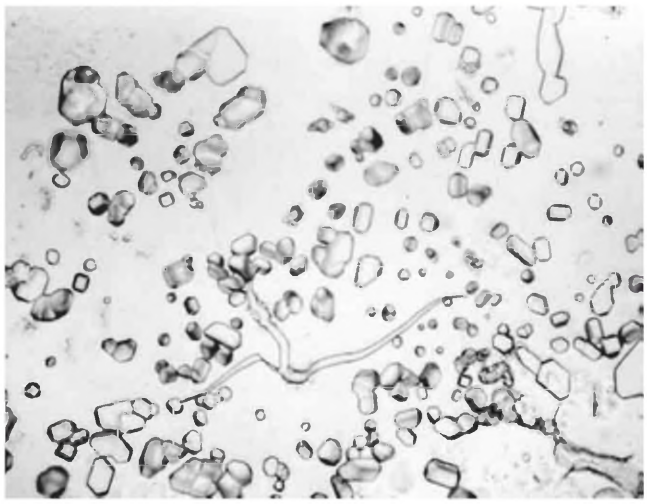


РИС. 26.50 Микроскопический препарат кристаллов пирофосфата кальция.

та. Суставной синдром может длиться от нескольких дней до недель, могут поражаться один или несколько суставов, как правило, колени, запястья, локти, плечи, лодыжки (в порядке убывания частоты). В ≈ 50% случаев отмечаются стойкие нарушения функций суставов. Лечение симптоматическое, поддерживающее, поскольку терапии, способной замедлить развитие болезни или предотвратить формирование кристаллов, не существует.

Опухоли и опухолевидные образования

В суставах и сухожилиях часто происходят реактивные изменения, приводящие к ганглиозу, образованию синовиальных кист и остеохондральных телец. Обычно реактивные изменения являются последствием травмы и встречаются гораздо чаще, чем опухоли. Редкие первичные опухоли обычно развиваются из клеток и тканей суставов — синовиальной оболочки, жировой ткани, кровеносных сосудов и хряща. Доброкачественные опухоли наблюдаются чаще злокачественных (злокачественные опухоли обсуждены далее в разделе «Мягкие ткани»).

ГИГРОМА И СИНОВИАЛЬНЫЕ КИСТЫ

Гигрома (*сухожильный ганглий*) — это мелкая (1–1,5 см) киста около капсулы сустава или сухожильного влагалища, типичная локализация — запястье. Поражение представляет собой мягкий флюктуирующий подвижный узелок. Причиной гигромы является кистозная или миксоидная трансформация соединительной ткани. Гигрома не имеет внутренней выстилки. Поражение может быть мультифокальным и увеличиваться за счет слияния отдельных узелков. Жидкость, заполняющая гигрому, близка по составу к синовиальной, однако связь гигромы с суставной щелью отсутствует.

В результате грыжи синовиальной оболочки или значительного увеличения объема суставной сумки может развиться *синовиальная киста*. Пример — киста подколенной области при ревматоидном артрите (*киста Бейкера*). Синовиальная оболочка может быть гиперплазирована, инфильтрирована клетками воспаления и содержать фибрин, однако иногда эти признаки отсутствуют.

ТЕНОСИНОВИАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Теносиновиальной гигантоклеточной опухолью называют доброкачественную опухоль в синовиальной оболочке, сухожилиях и суставных сумках. В этих опухолях выявляют транслокацию t(1;2)(p13;q37), которая нарушает структуру колониестимулирующего фактора 1 (КСФ-1), кодирующего промотор гена α_3-цепи (коллагена типа VI) [55]. В результате опухоль в избытке экспрессирует КСФ-1 — хемоаттрактант для макрофагов, которые мигрируют в опухоль в большом количестве. Выделяют 2 типа теносиновиальной гигантоклеточной опухоли: *диффузный тип* (ранее называли *пигментным виллонодулярным синовитом*) и *локализованный тип* (*гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища*). При диффузном типе обычно поражается несколько суставов, а при локализованном формируется несколько узелков, связанных с сухожильным влагалищем, обычно мышц предплечья. Оба типа опухоли наблюдаются в возрасте 20–40 лет, с одинаковой частотой среди женщин и мужчин.

Морфология. Макроскопически теносиновиальная гигантоклеточная опухоль представляет собой образование от красно-бурого до желто-оранжевого цвета. В случае диффузной опухоли на гладкой синовиальной оболочке в норме появляются беспорядочные складки, узелки и выросты (рис. 26.51). Локализованные опухоли обычно хорошо отграничены от окружающих тканей и внешне похожи на небольшой грецкий орех. Опухолевые клетки крупные, имеют полигональную форму, напоминают синовиоциты и составляют 2–16% объема образования (рис. 26.52). При диффузном типе опухолевые клетки распространяются вдоль поверхности поражения и инфильтрируют субсиновиальные

РИС. 26.51 Иссеченная синовия с типичной диффузной теносиновиальной гигантоклеточной опухолью (*стрелка*).

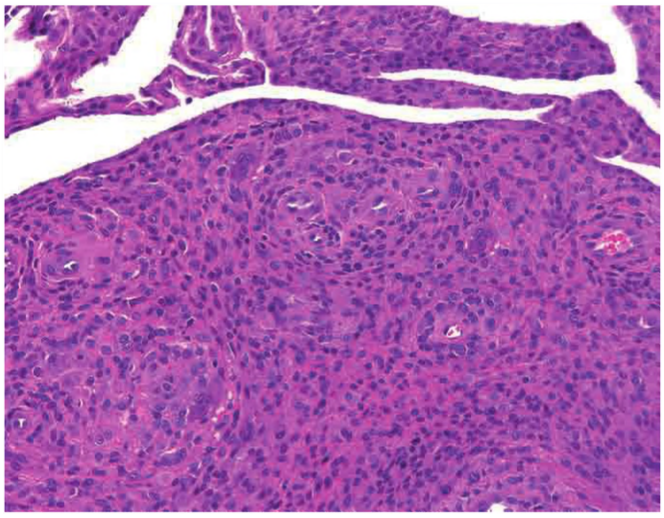


РИС. 26.52 Тяжи пролиферирующих клеток теносиновиальной гигантоклеточной опухоли с поражением синовии.

ткани. При локализованном типе опухолевые клетки располагаются солидными скоплениями, которые могут быть связаны с синовиальной оболочкой посредством ножки. Для обоих типов опухоли характерна выраженная макрофагальная инфильтрация. Макрофаги могут содержать гемосидерин и липидные вакуоли и объединяться в многоядерные гигантские клетки.

Диффузная теносиновиальная гигантоклеточная опухоль обычно локализуется в коленном суставе (80%), реже в бедре, лодыжке и пяточно-кубовидном суставе. Пациенты, как правило, жалуются на боль, нарушение подвижности сустава и рецидивирующие отеки. Прогрессирование опухоли ассоциируется с дальнейшим ограничением подвижности сустава. Иногда формируются пальпируемые массы. В случае агрессивного течения процесса опухолевые клетки инфильтрируют соседние кости и мягкие ткани, что осложняет дифференциальную диагностику.

Локализованная теносиновиальная гигантоклеточная опухоль проявляется солитарными, медленно растущими безболезненными узлами и часто вовлекает сухожилия в области запястий и пальцев рук (самая распространенная мезенхимальная опухоль кистей). В ≈ 15% наблюдений выявляется эрозия кортикального слоя подлежащих костей. В обоих случаях рекомендовано хирургическое вмешательство. Из-за сложностей радикальной резекции диффузные опухоли часто рецидивируют.

МЯГКИЕ ТКАНИ

Опухолями мягких тканей называют пролиферацию производных мезенхимы, располагающуюся вне скелета и не связанную с эпителием (кроме внутренних органов), мозговыми оболочками и лимфоретикулярной системой.

Опухоли мягких тканей классифицируют в соответствии с *гистогенезом*: опухоли из мышечной ткани, опухоли из жировой ткани, опухоли из фиброзной ткани, опухоли сосудов и нервов (табл. 26.8). Некоторые опухоли не имеют признаков нормальной ткани, однако обладают рядом клинико-патологических признаков, позволяющих отнести опухоль к тому или иному типу. Истинную распространенность опухолей мягких тканей определить сложно, т.к. большинство доброкачественных вариантов не подвергаются лечению. Считается, что доброкачественные опухоли мягких тканей встречаются в 100 раз чаще, чем злокачественные (саркомы). В США ежегодно диагностируют более 8000 сарком (0,8% всех инвазивных злокачественных опухолей), которые являются причиной 2% летальных исходов от злокачественных новообразований. Саркомы, в отличие от карцином, обычно метастазируют гематогенно, чаще в легкие и кости скелета.

Патогенез и общие представления

Причины большинства опухолей мягких тканей неизвестны. В некоторых случаях отмечена связь с облучением, химическими или термическими ожогами, травмой, воздействием феноксигербицидов и хлорофенолов. Саркома Капоши обычно ассоциируется с герпес-вирусом 8-го типа, однако в патогенезе большинства сарком вирусы не играют роли. Большинство опухолей мягких тканей являются спорадическими, некоторые связаны с наследственными мутациями и генетическими синдромами, самые распространенные из которых — нейрофиброматоз типа I (нейрофиброма, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов), синдром Гарднера (фиброматоз), синдром Ли–Фраумени (саркома мягких тканей), синдром Рандю–Вебера–Ослера (наследственная телеангиэктазия).

Согласно последним исследованиям, причиной опухоли мягких тканей являются мутации стволовых клеток, широко представленных в организме. Некоторые из этих нарушений, например транслокации хромосом, приводят к слиянию генов, кодирующих химерные

ТАБЛИЦА 26.8 Классификация опухолей мягких тканей

Опухоли из жировой ткани
Липома
Липосаркома
Опухоли и опухолевидные образования из фиброзной ткани
Реактивная псевдосаркоматозная пролиферация
Нодулярный фасциит
Оссифицирующий миозит
Фиброматозы
Поверхностный фиброматоз
Глубокий фиброматоз
Фибросаркома
Фиброгистиоцитарные опухоли
Фиброзная гистиоцитома
Дерматофибросаркома протуберанс
Злокачественная фиброзная гистиоцитома
Опухоли скелетных мышц
Рабдомиома
Рабдомиосаркома
Опухоли гладких мышц
Лейомиома
Лейомиосаркома
Сосудистые опухоли
Гемангиома
Лимфангиома
Гемангиоэндотелиома
Ангиосаркома
Опухоли периферических нервов
Нейрофиброма
Шваннома
Зернистоклеточная опухоль
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов
Опухоли неясного гистогенеза
Синовиальная саркома
Альвеолярная мягкотканная саркома
Эпителиоидная саркома

факторы транскрипции. Каким образом химерные белки запускают опухолевый рост, не совсем ясно. С накоплением знаний о патогенезе опухолей мягких тканей химерные белки можно будет использовать в качестве диагностических маркеров (табл. 26.9) [56].

Опухоли мягких тканей могут развиться где угодно. Около 40% опухолей поражают нижние конечности, особенно область бедра, 20% — верхние конечности, 10% — голову и шею, 30% — туловище и забрюшинное пространство. У мужчин злокачественные опухоли мягких тканей развиваются чаще, чем у женщин (1,4 : 1), частота обычно увеличивается с возрастом. 15% всех случаев злокачественных опухолей мягких тканей наблюдаются у детей. Эти опухоли являются 4-м по распространенности типом злокачественных новообразований в этой возрастной группе после опухолей головного мозга, гемопоэтических злокачественных опухолей, опухоли Вильмса. Для разных возрастных групп характерны определенные саркомы. Например, для детского возраста — рабдомиосаркома, для подростков и юношей — синовиальная саркома, а липосаркома и фибросаркома обычно развиваются в среднем и пожилом возрасте.

Прогностические факторы сарком:

- *гистологический тип опухоли*. Важными морфологическими параметрами являются цитологические характеристики и характер роста (табл. 26.10, 26.11). Часто этих критериев недостаточно, тогда используют дополнительные методы, например иммуногистохимические и цитогенетические исследования;
- *степень дифференцировки опухоли*. Градация новообразования (от I до III) основана на степени зрелости опухоли, среднем количестве митозов, клеточности, выраженности плеоморфизма, наличии и выраженности некроза (что косвенно отражает темп роста опухоли) [57];
- *стадирование*. Позволяет оценить прогноз и шансы хирургического лечения. Система стадирования опухолей мягких тканей, принятая AJCC, модифицирована и учитывает размер опухоли, ее расположение, глубину поражения, степень дифференцировки, вовлечение лимфоузлов, наличие или отсутствие метастазов.

Обычно опухоли, располагающиеся поверхностно (в коже или подкожной клетчатке), имеют лучший прогноз. При глубоко расположенных низкодифференцированных опухолях частота метастазов при размере опухоли более 20 см составляет 80%, при размере опухоли 5–20 см — 30%. Средняя 10-летняя выживаемость для всех вариантов — 40%.

Далее обсудим конкретные опухоли и опухолевидные образования. Некоторые опухоли мягких тканей описаны в других разделах: опухоли периферических нервов — в главе 28, опухоли сосудистого происхождения, включая саркому Капоши, — в главе 11, опухоли матки — в главе 22.

Опухоли из жировой ткани

ЛИПОМА

Липома — это доброкачественная опухоль из жировой ткани (самая распространенная среди взрослых опухоль мягких тканей). По гистологическим характеристикам опухоли подразделяют на *типичную липому*, *фибролипому*, *ангиолипому*, *веретеноклеточную липому*, *миелолипому* и *плеоморфную липому*. Некоторые варианты обусловлены характерными генетическими нарушениями. Например, при типичной липоме часто выявляют перестройки 12q14–q15, 6p и 13q, при веретеноклеточной и плеоморфной липоме — перестройки 16q и 13q.

Морфология. Самый распространенный вариант — типичная липома, которая представляет собой хорошо отграниченный от окружающих тканей узел из разных

ТАБЛИЦА 26.9 Хромосомные и генетические нарушения при саркомах мягких тканей

Опухоль	Хромосомные нарушения	Генетические нарушения
Саркома Юинга и примитивная нейроэктодермальная опухоль	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(q22;q12)	Гибридный ген *FLI1-EWS* Гибридный ген *ERG-EWS* Гибридный ген *ETV1-EWS*
Липосаркома (миксоидная и круглоклеточная)	t(12;16)(q13;p11)	Гибридный ген *CHOP-TLS*
Синовиальная саркома	t(X;18)(p11;q11)	Гибридный ген *SYT-SSX*
Альвеолярная рабдомиосаркома	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Гибридный ген *PAX3-FKHR* Гибридный ген *PAX7-FKHR*
Внескелетная миксоидная хондросаркома	t(9;22)(q22;q12)	Гибридный ген *CHN-EWS*
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	t(11;22)(p13;q12)	Гибридный ген *EWS-WT1*
Светлоклеточная саркома	t(12;22)(q13;q12)	Гибридный ген *EWS-ATF1*
Выбухающая дерматофибросаркома	t(17;22)(q22;q15)	Гибридный ген *COLA1-PDGFB*
Альвеолярная мягкотканная саркома	t(X;17)(p11.2;q25)	Гибридный ген *TFE3-ASPL*
Врожденная фибросаркома	t(12;15)(p13;q23)	Гибридный ген *ETV6-NTRK3*

ТАБЛИЦА 26.10 Морфологические признаки клеток опухолей мягких тканей

Клетки	Признаки	Опухоль
Веретенообразные	Вытянутые, длина в 2 раза больше ширины	Фиброзная, фиброгистиоцитарная, гладкомышечная, из шванновских клеток
Мелкие круглые	Размером с лимфоцит, с небольшим количеством цитоплазмы	Рабдомиосаркома, примитивная нейроэктодермальная
Эпителиоидные	Полигональные с избыточной цитоплазмой, ядра расположены центрально	Гладких мышц, из шванновских клеток, эндотелиальная, эпителиоидная саркома

ТАБЛИЦА 26.11 Характерные компоненты опухолей мягких тканей

Компонент	Опухоль
Тяжи эозинофильных веретенообразных клеток, переплетающиеся между собой под прямым углом	Гладких мышц
Короткие тяжи веретенообразных клеток, исходящие из центра наподобие спиц колеса	Фиброгистиоцитарная
Ядра клеток формируют столбики, палисады	Из шванновских клеток
Злокачественные веретенообразные клетки, ориентированные «елочкой»	Фибросаркома
Сочетание тяжей веретенообразных клеток и эпителиоидных клеток (бифазность)	Синовиальная саркома

по размеру зрелых адипоцитов. Обычно развивается в среднем возрасте и локализуется в подкожной клетчатке проксимальных отделов конечностей и туловища. Иногда липомы имеют большой размер и нечеткие границы и располагаются межмышечно.

Липомы при пальпации мягкие, безболезненные, легко смещаются относительно окружающих тканей. Обычно липомы просто иссекают.

ЛИПОСАРКОМА

Липосаркома — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мягких тканей у взрослых в возрасте 40–60 лет, у детей наблюдается редко. Обычно располагается глубоко в мягких тканях проксимальных отделов конечностей и ретроперитонеально, имеет тенденцию к формированию узлов больших размеров.

Морфология. На основании гистологической картины выделяют 3 группы липосарком: (1) высокодифференцированные; (2) миксоидные и круглоклеточные; (3) плеоморфные. Клетки высокодифференцированной липосаркомы по морфологическим характеристикам близки к адипоцитам, часто содержат гигантские хромосомы из-за амплификации участка 12q14–q15, содержащего онкоген *MDM2*, который ингибирует p53 (*см.* главу 7). При других вариантах опухоли большинство опухолевых клеток не похожи на адипоциты, однако

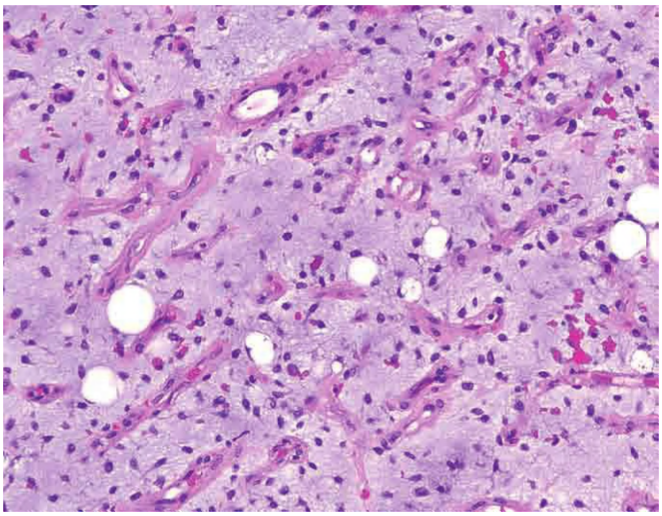


РИС. 26.53 Миксоидная липосаркома с выраженной стромой, в которой разбросаны зрелые жировые клетки и более примитивные клетки с небольшими жиросодержащими вакуолями (липобласты).

почти всегда присутствуют очаговые признаки жировой дифференцировки в виде *липобластов*. Липобласты имеют округлые жиросодержащие цитоплазматические вакуоли, сдавливающие ядро, и имитируют фетальные жировые клетки (рис. 26.53). В большинстве наблюдений миксоидной и круглоклеточной липосарком выявляют транслокацию t(12;16)(q13;p11).

Высокодифференцированные опухоли развиваются медленно, миксоидные и круглоклеточные — со средней скоростью, плеоморфные липосаркомы отличаются высокой степенью злокачественности, агрессивным течением и частым метастазированием. Все варианты липосарком склонны к местным рецидивам.

Опухоли и опухолевидные образования из фиброзной ткани

РЕАКТИВНАЯ ПСЕВДОСАРКОМАТОЗНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ

Реактивная псевдосаркоматозная пролиферация — это группа неопухолевых заболеваний, в которую входят реактивные изменения после локальной травмы (физической либо ишемической) или имеющие идиопатическую природу. При микроскопическом исследовании выявляют крупные реактивные фибробласты и мезенхимальные клетки. Данные неопухолевые заболевания могут вызывать значительное беспокойство пациента, т.к. клинически проявляются резко и быстро растут. Поставить гистологический диагноз сложно из-за гиперклеточности, митотической активности и примитивного строения, имитирующего саркому. Главными представителями этой группы заболеваний являются *нодулярный фасциит* и *оссифицирующий миозит*.

Нодулярный фасциит

Нодулярный фасциит (также называемый *инфильтративным* или *псевдосаркоматозным фасциитом*) — наиболее распространенное заболевание из группы реактивных псевдосарком. Представляет собой солитарный быстрорастущий (в течение нескольких недель) узел, иногда болезненный. Обычно локализуется на ладонной поверхности предплечья, реже на груди, спине. Обычно пациенты указывают на возникновение. В 10–15% наблюдений в анамнезе есть указания на травму.

Морфология. Нодулярный фасциит развивается в глубоких слоях дермы, подкожной жировой клетчатке или мышцах. Макроскопически узел имеет размер до нескольких сантиметров, с нечеткими контурами. Образование гиперклеточное, содержит незрелые фибробласты и миофибробласты, собранные в беспорядочно ориентированные короткие пучки (рис. 26.54). Клетки варьируют по форме (от веретенообразных до звездчатых) и размеру. Ядрышки хорошо различимы. Характерно обилие митозов. Строма часто миксоидная, с лимфоцитами и экстравазацией. Дифференциальную диагностику проводят с различными заболеваниями, важно исключить фиброматоз и веретеноклеточную саркому. Нодулярный фасциит после хирургического лечения редко рецидивирует.

Оссифицирующий миозит

Оссифицирующий миозит отличается от других реактивных псевдосарком наличием *метапластической кости*. Оссифицирующий миозит обычно наблюдается у спортсменов и лиц молодого возраста после травмы (более 50% наблюдений). Поражаются, как правило, мышцы проксимального отдела конечностей. Клинические проявления зависят от стадии заболевания. Сначала в области поражения отмечаются отек и болезненность, через несколько недель поражение становится более отграниченным и плотным. В исходе формируется плотный безболезненный узел.

Морфология. Макроскопически образование обычно представляет собой хорошо отграниченный узел разме-

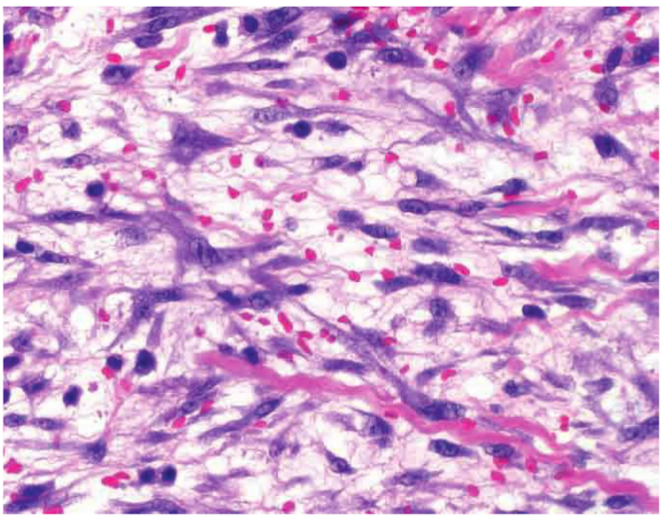


РИС. 26.54 Нодулярный фасциит с раздутыми веретенообразными клетками, ориентированными беспорядочно и окруженными миксоидной стромой. Обратите внимание на митотическую активность и экстравазацию.

РИС. 26.55 Периферический минерализирующий оссифицирующий миозит (*стрелки*) с поражением задней поверхности бедра.

ром 3–6 см. Микроскопически образование гиперклеточное, состоит из фибробластов и миофибробластоподобных клеток, симулирующих картину нодулярного фасциита (*см.* ранее). Позже эти клетки окружаются тканью, содержащей остеобласты, которые формируют костные трабекулы. По периферии образования располагаются минерализованные костные трабекулы, схожие по строению с губчатым веществом кости. В конце концов образование полностью оссифицируется, а межтрабекулярное пространство заполняется костномозговой тканью.

Изменения на рентгенограмме отражают морфологические особенности оссифицирующего миозита. В начале заболевания выявляется нечеткое уплотнение мягкой ткани, через 3 нед появляются хлопьевидные тени. Постепенно рентген-позитивные области расширяются с формированием рентген-негативного центра (рис. 26.55). Оссифицирующий миозит необходимо отличать от внескелетной остеосаркомы. Последняя обычно поражает пациентов более старшего возраста, опухолевые клетки имеют признаки злокачественности, в образовании отсутствует характерная для миозита зональность. Лечение оссифицирующего миозита заключается в хирургическом удалении образования.

ФИБРОМАТОЗЫ

Поверхностный фиброматоз

Поверхностный фиброматоз — это доброкачественные, неопасные для жизни новообразования, но косметически неприятные. Поражения характеризуются наличием узлов или тяжей фибробластов и миофибробластов, окруженных коллагеновыми волокнами. Молекулярные механизмы развития поверхностного фиброматоза неизвестны, но установлено, что они отличны от механизмов, вызывающих глубокий фиброматоз.

К группе поверхностных фиброматозов относятся ладонный фиброматоз, подошвенный фиброматоз и фиброматоз полового члена.

Ладонный фиброматоз (*контрактура Дюпюитрена*) проявляется неравномерным либо узловым одно- или двухсторонним утолщением ладонной фасции. Через некоторое время кожа деформируется, собираясь в складки. Одновременно с этим формируется прогрессирующая контрактура, нарушающая сгибание четвертого и пятого пальцев кисти. Схожие изменения характерны для *подошвенного фиброматоза*, но сгибательные контрактуры и двухстороннее поражение наблюдаются редко. *Фиброматоз полового члена* (*болезнь Пейрони*) — это формирование пальпируемых уплотнений на половом члене, обычно на дорсолатеральной поверхности, что может сопровождаться изменением формы органа и/или сужением уретры.

Все типы поверхностного фиброматоза чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин. В 20–25% случаев ладонный и подошвенный фиброматозы не прогрессируют, а в некоторых случаях происходит спонтанная регрессия. После хирургического лечения возможны рецидивы, чаще при ладонном фиброматозе.

Глубокий фиброматоз

Глубокий фиброматоз (десмоидные опухоли) занимает промежуточное место между доброкачественным поверхностным фиброматозом и высокодифференцированной фибросаркомой и представляет собой крупные инфильтративные массы из типичных, хорошо дифференцированных зрелых фибробластов. После хирургического удаления глубокий фиброматоз часто рецидивирует, но не метастазирует. Наблюдается в любом возрасте, но обычно в возрасте 15–30 лет.

Глубокий фиброматоз подразделяют на *экстраабдоминальный, абдоминальный и интраабдоминальный*, которые имеют одинаковые макро- и микроскопические характеристики, но различаются локализацией.

Экстраабдоминальный фиброматоз обычно вовлекает мышцы плечевого пояса, грудной клетки, спины и ягодиц и одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин. Абдоминальный фиброматоз обычно поражает структуры апоневроза передней брюшной стенки женщин во время или после беременности. Интраабдоминальный фиброматоз развивается в брюшной полости или малом тазу, часто сопутствует синдрому Гарднера (наследственный аденоматозный полипоз; *см.* главу 17). В большинстве наблюдений выявляются мутации гена *APC* или гена β-катенина (независимо от наличия синдрома Гарднера), играющие важную роль в патогенезе заболевания.

Морфология. Образование представляет собой плотные серовато-белые массы эластической консистенции,

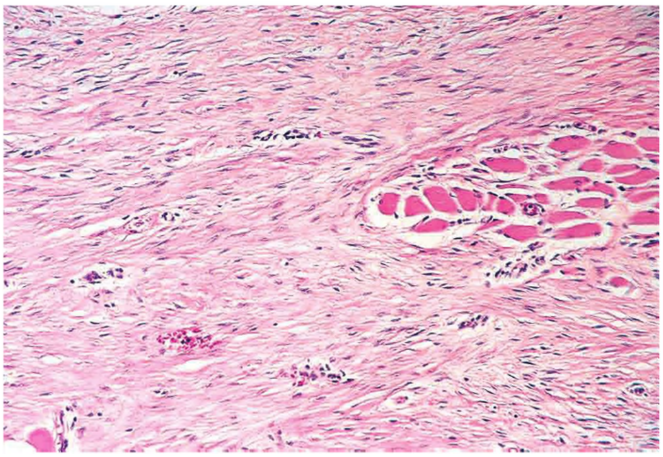


РИС. 26.56 Фиброматоз с поражением скелетных мышц.

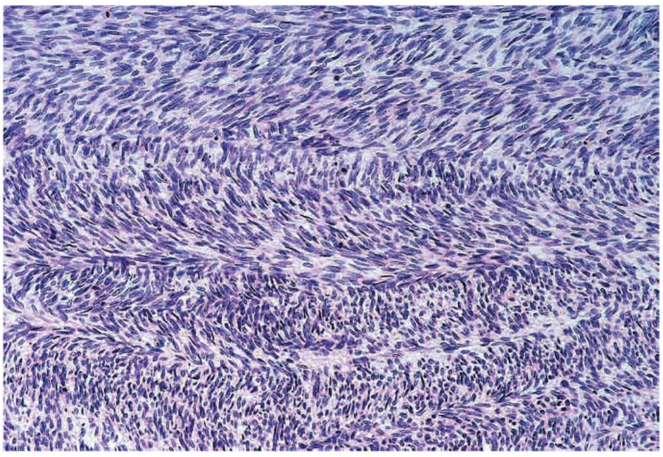


РИС. 26.57 Фибросаркома, представленная злокачественными веретенообразными клетками, ориентированными «елочкой».

плохо отграниченные от окружающих тканей, размер колеблется от 1 до 15 см. Гистологически глубокий фиброматоз представлен типичными фибробластами, собранными в пучки и тяжи, инфильтрирующими прилегающие ткани (рис. 26.56). Могут наблюдаться множественные митозы. Регенерирующие миоциты на границе с опухолью могут иметь вид многоядерных гигантских клеток.

Помимо нарушения функции глубокий фиброматоз сопровождается болевым синдромом. Некоторые опухоли успешно лечат тамоксифеном, в других случаях могут быть эффективны химиотерапия и лучевая терапия. Фиброматоз склонен к рецидивированию. Редкие случаи метастазирования фиброматоза часто ошибочно расценивают как фибросаркому.

ФИБРОСАРКОМА

Фибросаркомы развиваются в любых участках тела, чаще всего поражают глубокие мягкие ткани конечностей. Многие опухоли, клинически оцениваемые как фибросаркомы, после цитогенетического или иммуногистохимического исследования классифицируют как глубокий фиброматоз, злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов или монооссальную синовиальную саркому.

Морфология. Обычно фибросаркома характеризуется инфильтративным ростом, отсутствием капсулы, мягкой консистенцией и внешне напоминает рыбное филе. Часто выявляются участки кровоизлияний и некроза. Высокодифференцированные опухоли могут иметь подобие капсулы. При гистологическом исследовании выявляются разные степени дифференцировки опухолей: от медленно растущих, напоминающих фиброматоз со скоплениями клеток, ориентированных «елочкой» (рис. 26.57), до клеточных масс, расположенных беспорядочно, с выраженным плеоморфизмом, частыми митозами и очагами некроза (рис. 26.58).

Фибросаркомы — агрессивные опухоли, частота рецидива составляет более 50%, метастазирования — более 25%.

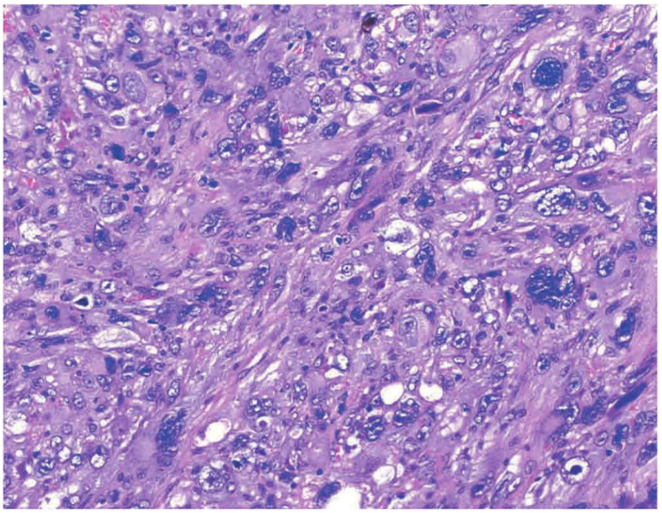


РИС. 26.58 Плеоморфная фибросаркома, представленная тяжами веретенообразных клеток, расположенных беспорядочно (что типично, но не патогномонично для этой опухоли).

Фиброгистиоцитарные опухоли

Фиброгистиоцитарные опухоли содержат элементы, напоминающие фибробласты и гистиоциты (макрофаги). Фенотип опухолевых клеток приближен к фибробластам, и слово «фиброгистиоцитарные» следует трактовать описательно, а не гистогенетически.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома (дерматофиброма) — относительно распространенная опухоль, локализующаяся, как правило, в коже и подкожной клетчатке в виде эластичного узелка. Образование безболезненное, подвижное, растет медленно. Обычно выявляют в зрелом возрасте, когда опухоль достигает размера около 1 см. Морфологические характеристики описаны в главе 25.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА

Злокачественную фиброзную гистиоцитому некоторое время считали самой распространенной саркомой взрослых. Ее относят к группе опухолей мягких тканей, характеризующихся выраженным клеточным плеоморфизмом, наличием уродливых многоядерных гигантских клеток, причудливым строением. Фенотип опухолевых клеток в настоящее время расценивают как фибробластический, поэтому злокачественная фиброзная гистиоцитома как отдельная нозологическая единица больше в классификации не представлена. Эту опухоль теперь рассматривают как вариант фибросаркомы (миксофибросаркома, плеоморфная фибросаркома и т.д.) или какой-либо другой опухоли.

Опухоли скелетных мышц

Большинство опухолей скелетных мышц являются злокачественными. Доброкачественный вариант, называемый *рабдомиомой*, наблюдается крайне редко (рабдомиома сердца рассмотрена в главе 12).

РАБДОМИОСАРКОМА

Рабдомиосаркома — наиболее распространенная злокачественная опухоль мягких тканей, обычно проявляется в возрасте до 20 лет. Может локализоваться в любом месте, но чаще всего поражаются голова, шея и мочеполовой тракт, хотя в нем нет скелетных мышц. Только в конечностях рабдомиосаркомы развиваются непосредственно в толще скелетных мышц.

Морфология. Рабдомиосаркому гистологически подразделяют на *эмбриональную, альвеолярную* и *плеоморфную*. Характерными клетками в любом варианте являются рабдомиобласты, содержащие зернистую эозинофильную цитоплазму, богатую тонкими и толстыми филаментами. Рабдомиобласты могут быть округлыми или вытянутыми, похожими на теннисную ракетку, могут иметь поперечную исчерченность, выявляемую при световой микроскопии (рис. 26.59). При электронной микроскопии в рабдомиобластах выявляются саркомеры, которые при иммуногистохимическом исследовании взаимодействуют с антителами к миогенным маркерам — десмину, MYOD1, миогенину.

Эмбриональная рабдомиосаркома — наиболее распространенный вариант (60%). К эмбриональным рабдомиосаркомам относят *ботриоидную саркому* (*см.* главу 22). Наблюдаются также веретеноклеточный и анапластический варианты эмбриональной рабдомиосаркомы. Опухоли развиваются у детей младше 10 лет, обычно вовлекают носовую полость, орбиту, среднее ухо, предстательную железу и паратестикулярную область. Для эмбриональной рабдомиосаркомы характерна изодисомия 11p15.5, обусловливающая гиперэкспрессию гена *IGFII* [58]. Ботриоидная саркома вовлекает стенки полостей, структуры с мышечной выстилкой, например носоглотку, общий желчный проток, мочевой пузырь, влагалище. На границе со слизистой оболочкой органов опухоль формирует гиперклеточные субмукозные участки, называемые *камбиальным слоем*.

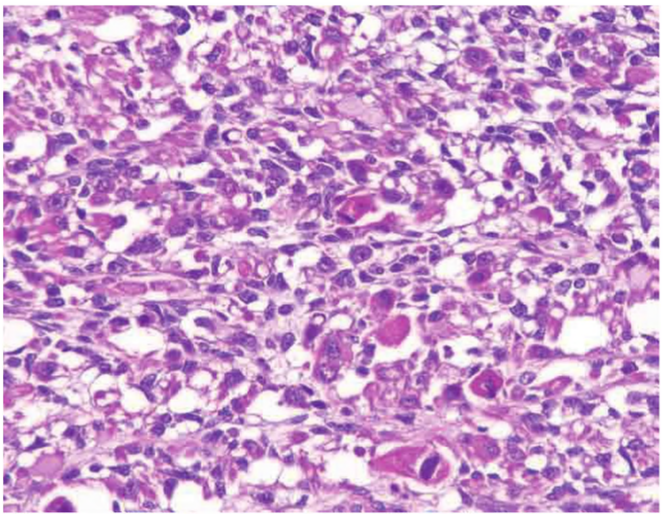


РИС. 26.59 Рабдомиосаркома. Видны мелкие округлые злокачественные клетки — рабдомиобласты. Эти клетки имеют обильную эозинофильную цитоплазму, поперечная исчерченность отсутствует.

Большинство эмбриональных рабдомиосарком проявляются в виде мягких, инфильтративно растущих масс серого цвета. Опухолевые клетки имитируют миоциты на разных стадиях эмбриогенеза, формируя тяжи округлых и веретенообразных клеток в миксоидной строме. Могут присутствовать рабдомиобласты с поперечной исчерченностью.

Альвеолярная рабдомиосаркома составляет ≈ 20% рабдомиосарком и обычно развивается в подростковом или среднем взрослом возрасте, чаще вовлекая глубокие мышцы конечностей. Гистологически опухоль представлена сетью фиброзных септ, разделяющих клетки на небольшие кластеры или группы наподобие альвеол в легких (рис. 26.60). Опухолевые клетки среднего размера, многие с небольшим количеством цитоплазмы. Клетки в центре группы имеют слабое сцепление с соседними клетками, в то время как расположенные на периферии плотно контактируют с септами. Клетки с поперечной исчерченностью выявляются в 25% наблюдений. Цитогенетические исследования позволили выявить варианты рабдомиосарком с транслокацией t(2;13)(q35;q14), соединяющей гены *PAX3* и *FOXO1a*,

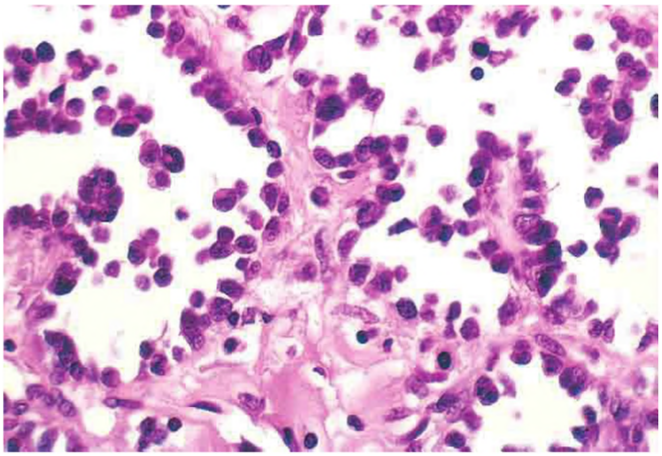


РИС. 26.60 Альвеолярная рабдомиосаркома с множественными полостями, выстланными опухолевыми клетками.

или t(1;13)(p36;q14), соединяющей гены *PAX7* и *FOXO1a* [58]. Опухоли со слиянием генов *PAX3-FOXO1a* более агрессивны и ассоциируются с худшим прогнозом.

Плеоморфная рабдомиосаркома характеризуется наличием множественных эозинофильных многоядерных гигантских клеток. Эта редкая опухоль наблюдается в зрелом возрасте, обычно локализуется глубоко в мягких тканях и гистологически напоминает другие плеоморфные саркомы.

Рабдомиосаркомы — агрессивные опухоли, для лечения которых обычно используют хирургические и химиотерапевтические методы, иногда лучевую терапию. Прогноз зависит от гистологического типа опухоли и ее локализации. Ботриоидная саркома имеет наилучший прогноз, анапластическая эмбриональная, плеоморфная и альвеолярная рабдомиосаркомы обычно фатальны.

Опухоли гладких мышц

ЛЕЙОМИОМА

Лейомиома — доброкачественная опухоль гладких мышц. Обычно развивается в матке и является самой частой опухолью у женщин (77% в популяции) (*см.* главу 22). В зависимости от размера, количества и локализации может обусловливать широкий спектр клинических проявлений, включая бесплодие. Лейомиомы также могут развиваться из мышц, поднимающих волос, располагающихся в коже, соске, мошонке, половой губе. Изредка лейомиомы наблюдаются в глубине мягких тканей и стенках органов ЖКТ. Опухоли из мышц, поднимающих волос, могут быть множественными и болезненными. В некоторых случаях множественные кожные лейомиомы наследуются по аутосомно-доминантному типу и сопутствуют лейомиоме матки (синдром наследственного лейомиоматоза). Пациенты с множественными лейомиомами находятся в группе высокого риска по развитию почечно-клеточного рака. Заболевание ассоциируется с зародышевой дезактивирующей мутацией гена фумаратгидратазы, расположенного на хромосоме 1q42.3.

Большинство лейомиом имеют размер 1–2 см и состоят из пучков веретенообразных клеток, переплетающихся между собой под прямым углом. Опухолевые клетки вытянутые, с закругленными концами, ядра тоже вытянутые. Клеточная атипия отсутствует или минимальна, наблюдаются единичные фигуры митоза. Одиночные опухоли легко удалить хирургически, при множественном поражении полное хирургическое иссечение может быть нецелесообразным.

ЛЕЙОМИОСАРКОМА

Лейомиосаркома составляет 10–20% злокачественных опухолей мягких тканей. Опухоль наблюдается у взрослых, чаще у женщин. Большинство опухолей располагаются в коже и глубоко в мягких тканях конечностей и забрюшинного пространства.

Морфология. Лейомиосаркома — болезненная плотная опухоль. Забрюшинные опухоли могут быть крупными и вызывать абдоминальные симптомы. Микроскопически опухоль состоит из злокачественных веретенообразных клеток с вытянутым ядром, формирующих переплетающиеся пучки. При электронной микроскопии в опухолевых клетках выявляются тонкие филаменты, плотные включения и пиноцитозные пузырьки; отдельные клетки окружены базальной мембраной. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки реагирует с антителами к гладкомышечному актину и десмину.

Лечение зависит от размера, локализации и степени дифференцировки опухоли. Поверхностные, или кожные, лейомиосаркомы обычно небольших размеров и имеют хороший прогноз, забрюшинные опухоли крупные, часто их не удается удалить полностью. Летальный исход наступает из-за местного разрастания или метастазов.

Синовиальная саркома

Синовиальная саркома получила свое название из-за предположительного развития из синовии (внутренней оболочки сустава), однако в дальнейшем эта гипотеза не подтвердилась. Менее 10% опухолей являются внутрисуставными. Гистогенез опухоли остается неизвестным. Синовиальная саркома составляет около 10% злокачественных опухолей мягких тканей и является 4-й по распространенности саркомой. Большинство опухолей развиваются в возрасте 20–40 лет и локализуются глубоко в мягких тканях, в 60–70% случаев вовлекаются нижние конечности, особенно область колена и бедра. Опухоль обычно представляет собой длительно существующее объемное образование. Редко синовиальная саркома развивается на шее, голове или во внутренних органах.

Морфология. Синовиальная саркома в зависимости от клеточного состава может быть *бифазной* или *монофазной*. В бифазной синовиальной саркоме присутствует два вида дифференцировки: эпителиальный и мезенхимальный. Кубические или цилиндрические эпителиальные клетки формируют железы, солидные тяжи или небольшие агрегаты. Веретенообразные клетки располагаются небольшими плотными пучками и окружены эпителиальными клетками (рис. 26.61).

Большинство синовиальных сарком являются монофазными, представленными только веретеноклеточным или только эпителиальным компонентом (реже). Веретеноклеточную синовиальную саркому можно ошибочно принять за фибросаркому или злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов. Характерным признаком опухоли являются скопления кальцификатов, которые иногда выявляются рентгенографически. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки реагируют с кератином и эпителиальным мембранным антигеном, что позволяет отличить данную опухоль от других сарком.

Кроме этого, в большинстве синовиальных сарком обнаруживается характерная хромосомная транслокация t(X;18)(p11;q11), приводящая к образованию гибридных генов *SS18-SSX1*, *SS18-SSX2* или *SS18-SSX4*, которые кодируют химерный фактор транскрипции [59]. Специфический вариант транслокации не является прогностическим признаком.

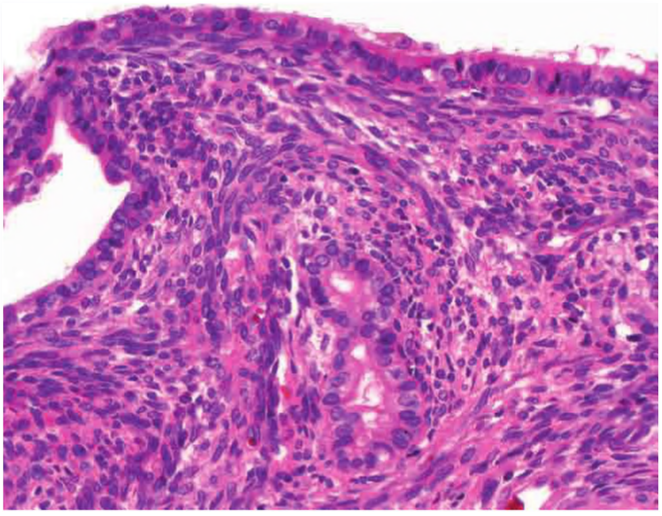


РИС. 26.61 Синовиальная саркома классического бифазного строения с веретенообразными клетками и железистоподобным компонентом.

Для лечения синовиальных сарком часто применяют агрессивную терапию и химиотерапию. 5-летняя выживаемость варьирует от 25 до 62%, только 11–30% пациентов живут более 10 лет. Метастазы обычно появляются в легких, костях скелета, редко — в регионарных лимфатических узлах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glimcher M: Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
2. Baron R, Rawadi G: Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology 148:2635, 2007.
3. Day TF, Yang Y: Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. J Bone Joint Surg Am 90 (Suppl 1):19, 2008.
4. Cirmanova V et al.: The effect of leptin on bone—an evolving concept of action. Physiol Res 57 (Suppl 1):S143, 2008.
5. Kogianni G, Noble BS: The biology of osteocytes. Curr Osteoporos Rep 5:81, 2007.
6. Robling AG et al.: Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem 283:5866, 2008.
7. Asagiri M, Takayanagi H: The molecular understanding of osteoclast differentiation. Bone 40:251, 2007.
8. Cohen MM: The new bone biology: pathology, molecular, and clinical correlates. Am J Med Genet 140A:2646, 2006.
9. Boyce BF, Xing L: Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther 9 (Suppl 1):S1, 2007.
10. Young MF et al.: Structure, expression, and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. Clin Orthop Relat Res 281:275, 1992.
11. Raisz LG: Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem 45:1353, 1999.
12. Olsen BR et al.: Bone development. Annu Rev Cell Dev Biol 16:191, 2000.
13. Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease. Nat Med 13:791, 2007.
14. Hartmann C: Skeletal development — Wnts are in control. Mol Cell 24:177, 2007.
15. Alman BA: Skeletal dysplasias and the growth plate. Clin Genet 73:24, 2008.
16. Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development — transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125, 1997.
17. Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development — matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227, 1997.
18. Superti-Furga A et al.: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet 106:282, 2001.
19. Marini JC et al.: Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutat 28:209, 2007.
20. Martin E, Shapiro JR: Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. Curr Osteoporos Rep 5:91, 2007.
21. Askmyr MK et al.: Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. Br J Haematol 140:597, 2008.
22. Carbonell Sala S, Brandi ML: 2006 update on genetic determinants of osteoporosis. J Endocrinol Invest 30:2, 2007.
23. Mosekilde L: Mechanisms of age-related bone loss. Novartis Found Symp 235:150, 2001.
24. Styrkarsdottir U et al.: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. N Engl J Med 358:2355, 2008.
25. Layfield R: The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. Expert Rev Mol Med 9:1, 2007.
26. Whyte MP: Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med 355:593, 2006.
27. Schwarz C et al.: Diagnosis of renal osteodystrophy. Eur J Clin Invest 36 (Suppl 2):13, 2006.
28. Giannoudis PV et al.: Fracture healing: the diamond concept. Injury 38 (Suppl 4):S3, 2007.
29. Lafforgue P: Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. Joint Bone Spine 73:500, 2006.
30. Kaplan SL: Osteomyelitis in children. Infect Dis Clin North Am 19:787, vii, 2005.
31. Calhoun JH, Manring MM: Adult osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 19:765, 2005.
32. Gardam M, Lim S: Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. Infect Dis Clin North Am 19:819, 2005.
33. Lee EH et al.: Osteoid osteoma: a current review. J Pediatr Orthop 26:695, 2006.
34. Klein MJ, Siegal GP: Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. Am J Clin Pathol 125:555, 2006.
35. Kansara M, Thomas DM: Molecular pathogenesis of osteosarcoma. DNA Cell Biol 26:1, 2007.
36. Ramappa AJ et al.: Chondroblastoma of bone. J Bone Joint Surg Am 82A:1140, 2000.
37. Chow WA: Update on chondrosarcomas. Curr Opin Oncol 19:371, 2007.
38. Weinstein LS: G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res 21 (Suppl 2):P120, 2006.
39. Khoury JD: Ewing sarcoma family of tumors: a model for the new era of integrated laboratory diagnostics. Expert Rev Mol Diagn 8:97, 2008.
40. Ludwig JA: Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. Curr Opin Oncol 20:412, 2008.
41. Nielson TO: Microarray analysis of sarcomas. Adv Anat Pathol 13:166, 2006.
42. Werner M: Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. Int Orthop 30:484, 2006.
43. Oliveira AM et al.: Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate *USP6* transcription by promoter swapping with the *ZNF9*, *COL1A1*, *TRAP150*, and *OMD* genes. Oncogene 24:3419, 2005.
44. Valdes AM, Spector TD: The contribution of genes to osteoarthritis. Med Clin North Am 93:45, 2009.
45. Goldring MB, Goldring SR: Osteoarthritis. J Cell Physiol 213:626, 2007.
46. Lundy SK et al.: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. Arthritis Res Ther 9:202, 2007.
47. Andersson AK et al.: Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 10:204, 2008.

48. Imboden JB: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Ann Rev Pathol Mech Dis 4:417, 2009.
49. Brown MA: Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 47:132, 2008.
50. Turkiewicz AM, Moreland LW: Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. Arthritis Rheum 56:1051, 2007.
51. Drouin EE et al.: Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. Mol Immunol 45:180, 2008.
52. Rulli NE et al.: The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus. Ann N Y Acad Sci 1102:96, 2007.
53. Choi HK et al.: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499, 2005.
54. Rosenthal AK: Update in calcium deposition diseases. Curr Opin Rheumatol 19:158, 2007.
55. Moller E et al.: Molecular identification of *COL6A3-CSF1* fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. Genes Chromosomes Cancer 47:21, 2008.
56. Riggi N et al.: Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. J Pathol 213:4, 2007.
57. Rubin BP, Goldblum JR: Pathology of soft tissue sarcoma. J Natl Compr Canc Netw 5:411, 2007.
58. Paulino AC, Okcu MF: Rhabdomyosarcoma. Curr Probl Cancer 32:7, 2008.
59. de Bruijn DR et al.: The (epi)genetics of human synovial sarcoma. Genes Chromosomes Cancer 46:107, 2007.

27

Периферические нервы и скелетные мышцы

Общие реакции мотонейрона 1416
- Сегментарная демиелинизация 1417
- Дегенерация аксонов и атрофия мышечных волокон 1417
- Регенерация нервов и реиннервация мышц 1418
- Реакции мышечных волокон 1419

Болезни периферических нервов 1420
- Воспалительные нейропатии 1420
- Инфекционные полинейропатии 1421
- Врожденные нейропатии 1421
- Приобретенные нейропатии 1424
- Травматические нейропатии 1425
- Опухоли периферических нервов 1426

Болезни скелетных мышц 1426
- Денервационная атрофия 1426
- Мышечные дистрофии 1427
- Миопатии ионных каналов 1429
- Врожденные миопатии 1431
- Миопатии, ассоциированные с врожденными нарушениями метаболизма 1431
- Воспалительные миопатии 1431
- Токсические миопатии 1436
- Нарушения нервно-мышечной передачи 1436
- Опухоли скелетных мышц 1437

Функционирование нервно-мышечной системы зависит от функции нейромоторной единицы (рис. 27.1), которая состоит из: (1) *нижнего мотонейрона* (*двигательного нейрона*), расположенного в переднем роге спинного мозга или в двигательном ядре основания головного мозга; (2) *аксона* этого мотонейрона; (3) множества иннервируемых этим мотонейроном *мышечных волокон*.

Главным структурным компонентом периферического нерва является *нервное волокно*, состоящее из аксона мотонейрона, шванновских клеток и миелиновой оболочки. Периферический нерв состоит из множества нервных волокон, которые сгруппированы в пучки, окруженные оболочкой из соединительной ткани. В составе нервного пучка переплетены миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. Аксоны нейронов периферической нервной системы покрыты миелиновой оболочкой в межузловых сегментах, разделенных перехватами Ранвье. Миелиновую оболочку межузловых сегментов питают одиночные шванновские клетки. Немиелинизированные аксоны более многочисленны, чем миелинизированные, а цитоплазма каждой шванновской клетки охватывает различное количество немиелинизированных аксонов (у человека таких аксонов, как правило, от 5 до 20). Волокно периферического нерва состоит из трех основных соединительнотканных компонентов: (1) *эпиневрия*, который покрывает все волокно целиком; (2) *периневрия* — многослойной соединительнотканной оболочки, которая окружает каждый нервный пучок; (3) *эндоневрия* — оболочки, окружающей каждое нервное волокно. Чувствительные и двигательные волокна, которые разграничены в передних и задних корешках спинного мозга, переплетаются в смешанных чувствительных и двигательных нервах, которые располагаются в спинномозговом канале.

Общие реакции мотонейрона

Нервно-мышечные заболевания проявляются, как правило, мышечной слабостью и часто имеют в основе нарушения нейромоторной единицы — либо со стороны самого мотонейрона и его аксона, либо со стороны мышечного волокна. Две основные реакции периферических нервов на повреждение определены

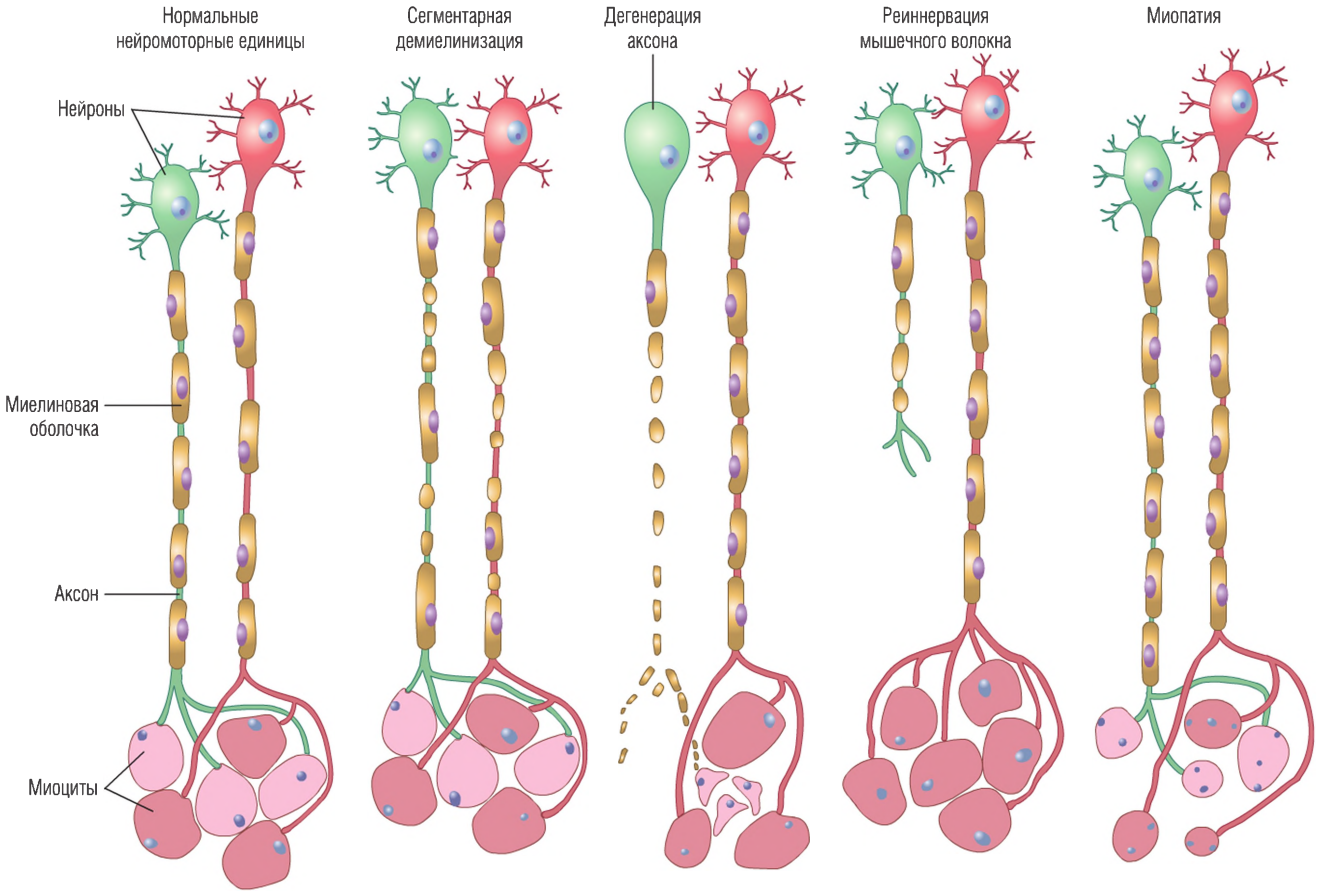


РИС. 27.1 Нормальные и аномальные нейромоторные единицы. Сегментарная демиелинизация — нарушения миелиновой оболочки в случайном порядке, ремиелинизация множеством шванновских клеток, аксон и миоциты интактны. Дегенерация аксона — антеградная дегенерация аксона и его миелиновой оболочки с атрофией миоцитов в результате денервации. Реиннервация мышечного волокна — разрастание неповрежденного аксона, расположенного рядом с поврежденным аксоном, что ведет к перегруппировке миоцитов, в это время аксон поврежденного нейрона регенерирует и ремиелинизируется. Миопатия — разрозненность и уменьшение в размерах миоцитов соседних нейромоторных единиц в результате де- или регенерации, но нейроны и их аксоны остаются неповрежденными.

локализацией этого повреждения: это могут быть либо шванновские клетки, либо сам мотонейрон или его аксон. Заболевания, при которых первично поражаются шванновские клетки, приводят к потере миелина и *сегментарной демиелинизации*. Первичное повреждение нейрона (или его аксона) ведет к *дегенерации аксонов*. При некоторых заболеваниях вслед за дегенерацией аксонов следуют их регенерация и реиннервация мышечных волокон [1]. Основными видами патологических процессов в скелетных мышцах являются: денервационная атрофия после утраты аксонов и первичные аномалии собственно мышечных волокон, связанные с различными миопатиями.

СЕГМЕНТАРНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ

Сегментарная демиелинизация происходит вследствие дисфункции шванновских клеток (врожденная двигательная и чувствительная нейропатия) или вследствие повреждения миелиновой оболочки (например, при синдроме Гийена–Барре); первичной аномалии аксонов не существует. Патологический процесс может затрагивать лишь некоторые шванновские клетки и соответствующие им межузловые сегменты, не влияя на соседние структуры (*см.* рис. 27.1). Дезинтегрированный миелин сначала захватывают шванновские клетки, а затем макрофаги. Утратившие миелин аксоны являются источниками стимулов для ремиелинизации. Популяция клеток-предшественников в эндоневрии обладает способностью восстанавливать поврежденные шванновские клетки. Клетки-предшественники пролиферируют и окружают аксон, со временем волокно ремиелинизируется [2]. Область вновь сформированной миелиновой оболочки короче межузлового сегмента, но в некоторых случаях этого достаточно, чтобы полностью покрыть демиелинизированную область (*см.* рис. 27.1). Вновь сформированная миелиновая оболочка более тонкая, чем в нормальном нервном волокне (относительно диаметра аксона).

В итоге последовательно происходящих процессов демиелинизации и ремиелинизации возникают ряды шванновских клеток. В поперечном сечении это выглядит следующим образом: концентрически расположенная цитоплазма шванновской клетки с избыточной базальной мембраной окружает тонкий миелинизированный аксон (*луковичная структура*) (рис. 27.2). Со временем хроническая демиелинизация приводит к повреждению аксонов.

ДЕГЕНЕРАЦИЯ АКСОНОВ И АТРОФИЯ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Дегенерация аксонов является следствием их первичной деструкции и вторичной дезинтеграции миелина (*см.* рис. 27.1). Повреждение аксона может быть следствием как местного процесса в области локализации нервного волокна (например, травмы или ишемии), так и генерализованной патологии, затрагивающей тела нервных клеток (*нейронопатии*) или их аксоны (*аксонопатии*). Когда повреждение аксона происходит вследствие локальной патологии, как, например, в случае травматического рассечения нервного волокна, его дистальные отделы подвергаются *валлеровской дегенерации* (рис. 27.3). В течение суток после повреждения аксоны отмирают, и поврежденные шванновские клетки катаболизируют миелин и поглощают фрагменты аксона, формируя небольшие структуры овальной формы (*миелиновые овоиды*) [2]. В область повреждения рекрутируются макрофаги, принимающие участие в фагоцитозе разрушенных аксонов и миелиновой оболочки. Проксимальные культи аксонов подвергаются дегенерации на расстоянии ближайших двух или трех

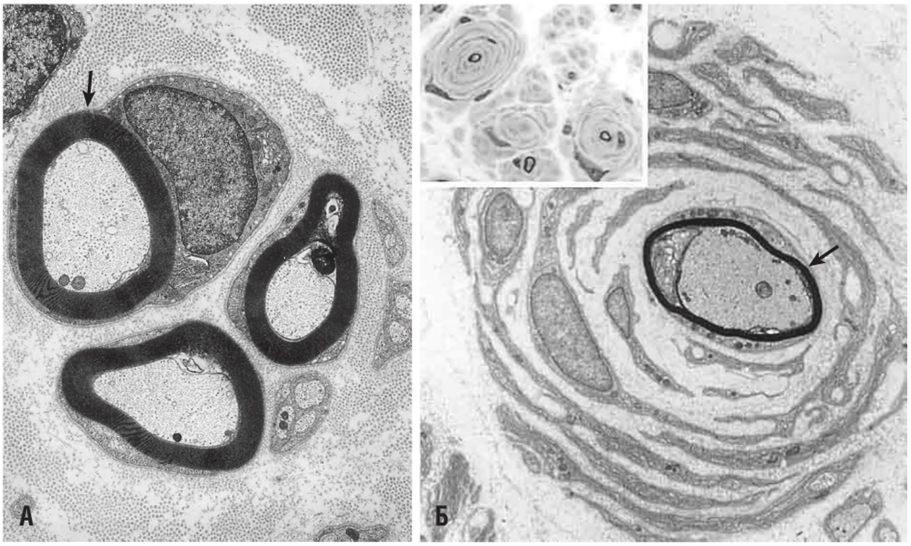


РИС. 27.2 **(А)** Нормальное нервное волокно (*стрелка*). **(Б)** По сравнению со структурой нормального нервного волокна луковичная структура (*стрелка*) состоит из аксона, покрытого тонкой миелиновой оболочкой, окруженного концентрически расположенными шванновскими клетками. *Врезка*: луковичная структура при нейропатии (световая микроскопия) [предоставлено G. Richard Dickersin, MD, from Diagnostic Electron Microscopy: A Text Atlas. New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 2000, p 984 — Б].

РИС. 27.3 Дегенерация аксона (*стрелка*), расположенного рядом с несколькими интактными немиелинизированными нервными волокнами (*острия стрелок*). Аксон значительно расширен и содержит большое количество дегенерированных органелл и включения (электронная микрофотография).

межузловых сегментов, затем начинается регенерация. При медленно текущих нейронопатиях или аксонопатиях признаки дегенерации аксонов выражены слабо, поскольку лишь небольшое количество нервных волокон вовлекаются в деструктивный процесс в одно и то же время.

В результате дегенерации аксонов мышечное волокно в поврежденной нейромоторной единице утрачивает способность к нервной регуляции и подвергается *денервационной атрофии*. Денервация мышечных волокон приводит к разрушению актина и миозина с уменьшением размера мышечных клеток и резорбции миофибрилл, однако сами клетки остаются жизнеспособными. На поперечном сечении атрофированные мышечные волокна меньше обычных и имеют неправильную угловатую форму. Также наблюдается реорганизация цитоскелета некоторых мышечных клеток: в центре мышечного волокна появляется округлая зона дезорганизации миофибрилл (*волокна-мишени*).

РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕРВОВ И РЕИННЕРВАЦИЯ МЫШЦ

Проксимальные культи аксонов регенерируют после дегенерации (отрастают вновь и вытягиваются) и могут формировать новые конусы роста. Эти конусы роста для своего восстановления используют шванновские клетки, оставшиеся от разрушенных аксонов. Признаком регенерации являются множественные, тесно расположенные аксоны малого калибра с тонкой миелиновой оболочкой (*кластеры регенерации*). По-видимому, рост аксонов ограничен медленной скоростью транспорта тубулина, актина и промежуточных филаментов (скорость равна ≈ 1 мм/сут). Регенерацию аксонов, которая является частью функционального восстановления после травмы нервного волокна, можно ускорить путем трансплантации костномозговых стволовых клеток [4].

Реиннервация скелетных мышц меняет их структуру из-за изменения распределения *волокон типов 1 и 2*. Типы мышечных волокон выделяют на основе их физиологии, гистохимии (табл. 27.1) и типа нервного волокна данной нейромоторной единицы. Свойства мышечных волокон определяются типом иннервации. Мышечные волокна типа 1 богаты миоглобином и окис-

ТАБЛИЦА 27.1 Типы мышечных волокон

	Тип 1	Тип 2
Действие	Устойчивое напряжение	Быстрые движения
Сила	Удержание положения	Целенаправленное движение
Состав ферментов	NADH-TR (темное окрашивание) АТФаза при pH 4,2 (темное окрашивание) АТФаза при pH 9,4 (светлое окрашивание)	NADH (светлое окрашивание) АТФаза при pH 4,2 (светлое окрашивание) АТФаза при pH 9,4 (темное окрашивание)
Липиды	Много	Мало
Гликоген	Мало	Много
Ультраструктура	Много митохондрий Широкие Z-полоски	Мало митохондрий Узкие Z-полоски
Физиология	Медленное сокращение	Быстрое сокращение
Цвет	Красный	Белый
Пример	Камбаловидная мышца	Грудная мышца

NADH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; NADH-TR — никотинамидадениндинуклеотид-тетразолий редуктаза; АТФаза — аденозинтрифосфатаза.

лительными ферментами, имеют много митохондрий и обладают способностью к тоническому сокращению. Этот тип мышечных волокон четко определяется по темному окрашиванию на АТФазу при pH 4,2 (при pH 9,4 имеют светлое окрашивание). Мышечные волокна типа 2 богаты гликолитическими ферментами и участвуют в быстром мышечном сокращении. Этот тип мышечных волокон определяется по темному окрашиванию на АТФазу при pH 9,4 (при pH 4,2 имеют светлое окрашивание). Поскольку мотонейрон определяет тип мышечного волокна, все иннервируемые им мышечные волокна относятся к одному типу. Мышечные волокна разного типа распределены по мышце в нейромоторной единице равномерно, создавая картину «шахматной доски», что особенно хорошо видно при окрашивании на АТФазу (рис. 27.4А). Как правило, есть некоторые отличия в распределении мышечных волокон типов 1 и 2 в различных мышцах.

Реиннервация атрофичных мышечных волокон в поврежденной нейромоторной единице происходит следующим образом: аксоны соседней, не затронутой поражением нейромоторной единицы растут к денервированным миоцитам и соединяют их с сохранной нейромоторной единицей. Так в составе здоровой нейромоторной единицы увеличивается количество мышечных волокон. Кроме того, поскольку тип мышечных волокон обусловлен нервной стимуляцией, новые мышечные волокна в составе здоровой нейромоторной единицы приобретают свойства своих «соседей». В результате реиннервации картина «шахматной доски» при окрашивании на АТФазу отсутствует, а в мышечном волокне начинают преобладать миоциты, имеющие сходный гистохимический тип (*типовая группировка*) (*см.* рис. 27.4Б). *Атрофическая группировка* наблюдается в результате прогрессирования патологического процесса, когда денервации подвергается группа миоцитов, имеющих сходный гистохимический тип (*см.* рис. 27.4В).

Групповая атрофия мышечных волокон характерна для некоторых патологических состояний. Атрофия мышечных волокон типа 2 достаточно часто наблюдается в отсутствие физической нагрузки на мышцы (*атрофия бездействия*). Такой тип может возникнуть после перелома конечности и длительной ее иммобилизации, в случае дегенерации пирамидальных трактов или при нейродегенеративных заболеваниях. Кроме того, атрофия мышечных волокон типа 2 возможна на фоне терапии глюкокортикостероидами (*стероидная миопатия*).

РЕАКЦИИ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Повреждение мышц возникает в результате многих заболеваний, однако патологические реакции миоцитов достаточно типичны. Патологические изменения могут быть проявлениями как собственно миопатий, так и состояний, поражающих мышечные клетки вторично. Наиболее типичными патологическими изменениями мышечных волокон являются следующие:

- *сегментарный некроз* (частичное разрушение миоцитов по длине). Может быть результатом *миофагоцитоза* при инфильтрации мышечного волокна макрофагами. Утрата мышечных волокон ведет к выраженному отложению коллагена и жировой инфильтрации;
- *вакуолизация, повреждение структурных белков и органелл*, а также *накопление депозитов различных веществ в цитоплазме*;
- *регенерация разрушенного мышечного волокна*. Является результатом пролиферации сателлитных клеток-предшественников. В участках восстановленного мышечного волокна наблюдаются

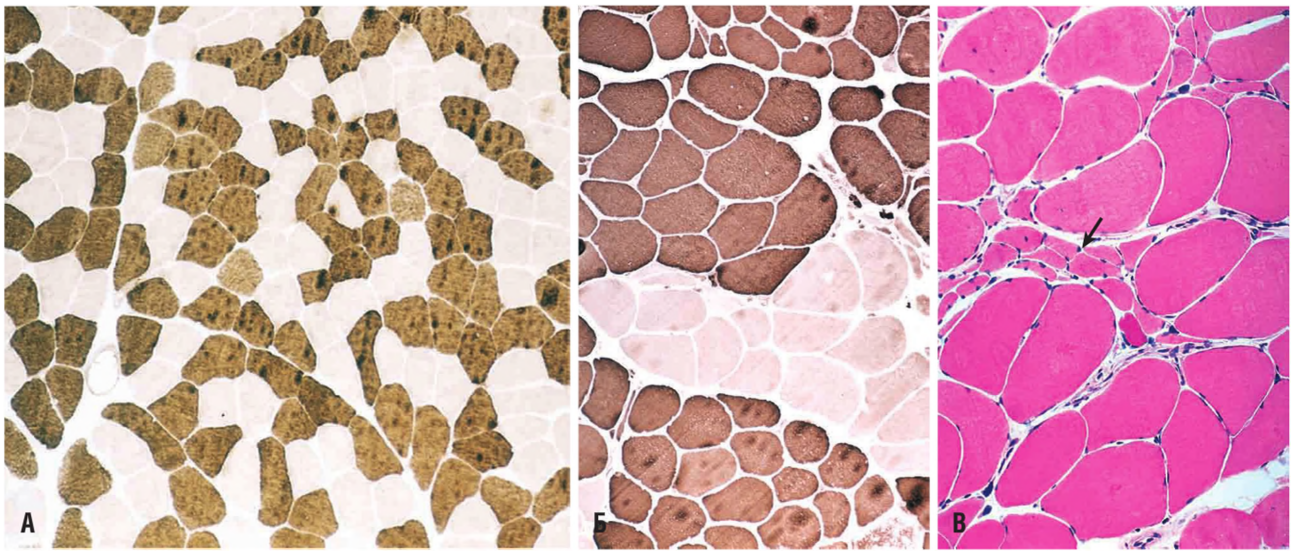


РИС. 27.4 **(А)** Картина «шахматной доски» в нормальном мышечном пучке из-за особенностей распределения мышечных волокон типа 1 (светлые участки) и типа 2 (темные участки) (окрашивание на АТФазу при pH 9,4). **(Б)** Мышечные волокна обоих типов сгруппированы после реиннервации мышцы (типовая группировка). **(В)** Кластер атрофированных мышечных волокон (атрофическая группировка) (*стрелка*).

большие трансформированные ядра с выраженными ядрышками и базофилия цитоплазмы, содержащей большое количество РНК;

- *гипертрофия мышечных волокон*. Происходит в ответ на повышенную нагрузку при физических упражнениях или на фоне патологических состояний, при которых происходит повреждение мышечных волокон. Гипертрофированные мышечные волокна могут расслаиваться продольно (*расщепленная мышца*) и часто содержат добавочные ядра.

Болезни периферических нервов

Периферические нервы подвергаются тем же патологическим воздействиям (воспалительным, травматическим, метаболическим, токсическим, генетическим, опухолевым), что и другие ткани организма, однако характер заболеваний отражает уникальность структуры и функции нервной ткани.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Эти заболевания характеризуются воспалительной инфильтрацией периферических нервов, нервных корешков, чувствительных и висцеральных ганглиев. Воспалительные реакции могут быть вызваны инфекционными агентами или обусловлены иммунными механизмами.

Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия

Эта иммуноопосредованная нейропатия (второе название — *синдром Гийена–Барре*) является угрожающим жизни заболеванием периферической нервной системы, частота составляет 1–3 случая на 100 тыс. человек в год [5]. Клинические признаки заболевания: слабость, начинающаяся с дистальных отделов конечностей и быстро распространяющаяся на проксимальные группы мышц (*восходящий паралич*). Гистологически выявляются признаки воспаления и демиелинизации спинномозговых нервов и их корешков (*радикулонейропатия*).

Патогенез. Эта иммуноопосредованная нейропатия имеет приступообразное течение. В ≈ 65% случаев заболеванию предшествует острое гриппоподобное состояние, которое, как правило, купируется до появления симптомов нейропатии. Значительную эпидемиологическую взаимосвязь с развитием заболевания имеют инфекции, вызванные *C. jejuni*, цитомегаловирусом, EBV и *M. pneumoniae*, а также предшествующие вакцинации [6]. Признаки наличия инфекционных агентов в периферических нервах у таких пациентов отсутствуют, а гистологическая картина представлена иммунной реакцией. Подобное воспаление периферических нервов можно индуцировать в эксперименте путем иммунизации животного белком миелиновой оболочки. Получаемый в результате иммунный ответ, опосредованный Т-клетками, сопровождается сегментарной демиелинизацией, которую индуцируют активированные макрофаги. Введение таких Т-клеток интактным животным приводит к схожему поражению периферических нервов. Кроме того, лимфоциты пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией провоцируют демиелинизацию в культурах ткани миелинизированных нервных волокон. Циркулирующие антитела также могут играть определенную роль, поэтому весьма эффективным может быть плазмаферез [6].

Морфология. Основное гистопатологическое проявление заболевания — *воспаление периферических нервов*, которое проявляется перивенулярной и эндоневральной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и незначительным количеством плазматических клеток. Очаговое воспаление и демиелинизация присутствуют по всей периферической нервной системе, однако интенсивность этих процессов варьирует. Наиболее выраженная воспалительная реакция часто наблюдается в спинномозговых и краниальных двигательных корешках и прилегающих участках спинномозговых и черепно-мозговых нервов.

Сначала сегментарная демиелинизация поражает периферические нервы, однако также характерно повреждение аксонов, что проявляется особенно ярко в тяжелой стадии заболевания. При электронной микроскопии выявляют ранние повреждения миелиновой оболочки. Цитоплазматические отростки макрофагов пенетрируют базальную мембрану шванновских клеток в непосредственной близости от перехватов Ранвье и распространяются между слоями миелина, отслаивая миелиновую оболочку от аксона. Остатки миелиновой оболочки поглощают макрофаги. После демиелинизации начинается ремиелинизация.

Клинические признаки. В клинических проявлениях заболевания доминирует симптоматика восходящего паралича. Сначала исчезают глубокие сухожильные рефлексы. Чувствительность также может быть нарушена, но эти симптомы не так беспокоят больных, как мышечная слабость. Скорость проводимости по нервному волокну замедляется в результате мультифокальной деструкции миелинизированных сегментов аксона внутри нервного волокна. В спинномозговой жидкости увеличивается содержание белка из-за воспаления и нарушения проницаемости микрососудов корешков спинномозговых нервов в области, где нервы проникают через субарахноидальное пространство. Клетки воспаления скапливаются вокруг корешков спинномозговых нервов, однако плеоцитоз спинномозговой жидкости незначителен.

Многие пациенты нуждаются в длительном пребывании в палате интенсивной терапии до восстановления нормальной функции мышц.

В результате использования искусственной вентиляции легких уровень госпитальной летальности снизился от начального значения 25%, однако до сих пор остается значительным. От 2 до 5% летальных исходов наступают от дыхательного паралича, вегетативных нарушений, остановки сердца или осложнений терапии. Около 20% пациентов надолго теряют трудоспособность [5, 6].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия

Иногда хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия начинается подостро, но обычно наблюдается хроническое течение с эпизодами ремиссий в течение нескольких лет [7]. Характерны симптомы симметричной двигательной и чувствительной полинейропатии, хотя у некоторых пациентов может преобладать двигательная или чувствительная составляющая повреждения. Ремиссии наблюдаются на фоне терапии глюкокортикостероидами и использования плазмафереза. Биопсия нервов голени выявляет признаки повторяющихся процессов де- и ремиелинизации и наличие луковичных структур [8].

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Периферические нервы поражаются при многих инфекциях, в частности при лепре (*M. leprae*), дифтерии (*C. diphtheriae*), ветряной оспе и опоясывающем герпесе (вирус *varicella zoster*). Специфические патологические изменения в нервах обсуждены в главе 8.

Лепра

Поражение периферических нервов наблюдается как при лепроматозной, так и при туберкулоидной лепре (болезнь Хансена; *см.* главу 8) [9]. При *лепроматозной лепре M. leprae* поражают шванновские клетки, размножаются в них, а затем инфицируют другие клетки. Наблюдаются признаки сегментарной демиелинизации и ремиелинизации, а также утрата как миелинизированных, так и немиелинизированных аксонов. По мере прогрессирования инфекционного процесса развиваются эндоневральный фиброз и утолщение периневральной оболочки. У пациентов наблюдается симметричная полинейропатия с похолоданием конечностей, а снижение температуры окружающих тканей способствует росту микобактерий. Инфекционный процесс преимущественно затрагивает нервные волокна болевой чувствительности, в результате пациент не чувствует боли при повреждении, например, его руки. В тканях конечностей могут появляться значительные области травматических язвенных повреждений.

Туберкулоидная лепра возникает в ответ на активную клеточно-опосредованную иммунную реакцию на *M. leprae* с развитием очагов гранулематозного воспаления в толще дермы. В результате повреждаются кожные нервы в прилегающих участках, наблюдаются утрата аксонов, шванновских клеток и миелина, а также фиброз пери- и эндоневрия. В отличие от лепроматозной лепры повреждение при туберкулоидной лепре более локальное.

Дифтерия

Периферические нервы повреждаются при воздействии на них дифтерийного экзотоксина (механизм действия дифтерийного экзотоксина описан в главе 8). Заболевание манифестирует симптомами парестезий и мышечной слабостью [10], часто отмечается ранняя утрата проприоцептивной и вибрационной чувствительности. На ранней стадии заболевания наблюдаются изменения в чувствительных ганглиях, поскольку барьер между кровью и нервной тканью позволяет экзотоксину проникнуть в нервные клетки. Селективная демиелинизация аксонов распространяется на прилегающие передние и задние корешки, а также в сенсомоторные нервы.

Ветряная оспа и опоясывающий герпес

Вирус *varicella zoster* является одним из вирусов, часто поражающих периферическую нервную систему [11]. После перенесенной *ветряной оспы* латентная инфекция персистирует в нейронах чувствительных ганглиев спинного мозга и основания головного мозга. Реактивация вируса приводит к перемещению вируса вдоль чувствительных нервов к коже с возникновением болезненных везикулярных высыпаний и развитием чувствительного дерматоза (*опоясывающий герпес*), чаще всего локализующихся на грудной клетке или в тригеминальной области. У некоторых пациентов отмечается мышечная слабость конечностей. Факторы, приводящие к реактивации латентной инфекции, до сих пор изучены не полностью, но в большинстве случаев ингибирование клеточно-опосредованного иммунного ответа является успешным методом терапии заболевания. В пораженных ганглиях наблюдаются повреждение и утрата нейронов, обычно в сочетании с обильной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией. В очагах некроза также могут происходить кровоизлияния. В периферических нервах наблюдается дегенерация аксонов в результате гибели чувствительных нейронов. В передних рогах спинного мозга и двигательных ядрах черепно-мозговых нервов присутствует очаговая деструкция больших мотонейронов. В нейронах периферической нервной системы внутриядерные включения, как правило, отсутствуют.

ВРОЖДЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Это группа гетерогенных, обычно прогрессирующих и зачастую инвалидизирующих синдромов, которые поражают периферические нервы. Генетические и молекулярные основы многих врожденных нейропатий изучены достаточно хорошо [12, 13], и в скором времени будут созданы соответствующие классификации. Врожденные нейропатии можно подразделить на несколько групп:

- *врожденные двигательные и чувствительные нейропатии* (ВДЧН). Эти наиболее частые врожденные нейропатии нарушают как чувствительные, так и двигательные функции (*сенсомоторные нейропатии*). К этой группе относят заболевания, вызванные мутациями генов, продукты которых участвуют в функционировании периферических нервов. Различные мутации одного и того же гена могут вызвать заболевания с различными клиническими проявлениями [14];
- *врожденные чувствительные и вегетативные нейропатии* (ВЧВН). Симптомы обычно огра-

ТАБЛИЦА 27.2 Врожденные чувствительные и вегетативные нейропатии

Заболевание	Тип наследования	Ген и локус	Клинические признаки и патологические характеристики
ВЧВН типа I	Аутосомно-доминантный	*SPTLC1*; 9q22.1–q22.3	Чувствительная нейропатия (преобладает у молодых); дегенерация аксонов (в основном миелинизированных)
ВЧВН типа II	Аутосомно-рецессивный (спорадические случаи редки)	*HSN2*; 12q13.3	Чувствительная нейропатия (преобладает у детей); дегенерация аксонов (в основном миелинизированных)
ВЧВН типа III	Аутосомно-рецессивный (синдром Райли–Дея, семейная дисавтономия, часто у евреев ашкенази)	*IKAP*; 9q31	Вегетативная нейропатия (у младенцев); дегенерация аксонов (в основном немиелинизированных); утрата и атрофия клеток чувствительных и вегетативных ганглиев
ВЧВН типа IV	Аутосомно-рецессивный (дисавтономия типа II)	*NTRK1*; 1q21–q22	Врожденная нечувствительность к боли и ангидроз; манифестация в младенчестве; практически полная утрата малых миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон
ВЧВН типа V	Аутосомно-рецессивный	*NGFB*; 1p13.1	Врожденная нечувствительность к боли и изменению температуры; манифестация в младенчестве; практически полная утрата малых миелинизированных нервных волокон

ВЧВН — врожденные чувствительные и вегетативные нейропатии.

ничиваются онемением, болью и вегетативными дисфункциями (например, ортостатической гипотензией) без мышечной слабости (табл. 27.2);

- *семейная амилоидная полинейропатия*. Эта врожденная полинейропатия характеризуется накоплением амилоида в периферической нервной системе. Родственники пациента имеют мутации гена *TTR* (транстиретина), локализованного на хромосоме 18q11.2–q12.1. Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при ВЧВН. Амилоидные фибриллы состоят из транстиретина (*см.* главу 6) — белка, участвующего в связывании тиреоидных гормонов в сыворотке и их транспорте;
- *периферические нейропатии, которые сопутствуют врожденным метаболическим заболеваниям*. Некоторые врожденные метаболические заболевания сопровождаются выраженными периферическими нейропатиями. Молекулярные основы и клинические и патологические характеристики некоторых из этих заболеваний представлены в табл. 27.3.

Наиболее часто наблюдается врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа I (ВДЧН I), которая проявляется демиелинизацией периферических нервов и медленным снижением скорости проведения аксонов. Другие врожденные нейропатии относятся к аксональным нейропатиям, которые проявляются утратой нервных волокон.

Врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа I

ВДЧН I, также известная как *болезнь Шарко–Мари–Тута типа 1* (ШМТ1), обычно проявляется в детском или раннем юношеском возрасте. ВДЧН I характеризуется демиелинизацией нервных волокон (*демиелинизирующий тип*), что проявляется прогрессирующей атрофией мышц нижних конечностей ниже коленных суставов. Наблюдается выраженная атрофия мышц голени или вторичное ортопедическое нарушение стопы — *полая стопа*. Иногда симптомы заболевания могут отсутствовать.

Патогенез и молекулярная генетика. Заболевание является генетически гетерогенным. Наиболее частый подтип ВДЧН IA (или ШМТ1A) обусловлен дупликацией в большом участке хромосомы 17p11.2, что приводит к *сегментарной трисомии* этой области. Дуплицированный сегмент содержит ген *PMP22*, который кодирует периферический миелиновый белок 22 (трансмембранный белок, ответственный за плотность миелина). PMP22 и родственные ему белки определяют компактность миелина в периферической нервной системе (рис. 27.5). Мутации этого миелин-ассоциированного гена приводят к ВДЧН I [14]. Мутации генов на 1-й хромосоме, кодирующих миелиновый белок zero (MPZ), вызывают ВДЧН IB со схожей клинической картиной. Другие варианты врожденных демиелинизирующих нейропатий имеют мутации генов, кодирующих структурные белки (например, коннексин 32), элементы пути деградации клеточных белков, например LITAF, и гены индукции миелинизации, например ген *EGR2* (раннего реагирования 2) [12, 14].

Морфология. ВДЧН I относят к демиелинизирующим нейропатиям. Гистологическое исследование выявляет признаки последовательно сменяющих друг друга процессов де- и ремиелинизации (наличие множественных луковичных структур), наиболее выраженных в дистально расположенных нервах (*см.* рис. 27.2). Часто в центре луковичной структуры располагается аксон, а миелиновая оболочка сильно истончена или отсут-

ТАБЛИЦА 27.3 Периферические нейропатии, сопутствующие врожденным метаболическим заболеваниям

Заболевание	Тип наследования	Ген и локус	Клинические признаки и возраст манифестации	Патологические характеристики
Адренолейкодистрофия	Сцепленный с Х-хромосомой; 4% женщин-носительниц имеют симптомы	*ABCD1*; Xq28	Двигательная и чувствительная нейропатия, надпочечниковая недостаточность, спастическая параплегия; манифестация между 10 и 20 годами жизни у мужчин с лейкодистрофией и между 20 и 40 годами у женщин с миелонейропатией	Сегментарная демиелинизация с луковичными структурами; дегенерация аксонов (миелинизированных и немиелинизированных); электронная микроскопия выявляет линейные включения в шванновских клетках
Семейная амилоидная полинейропатия	Аутосомно-доминантный	*TTR* (другие гены реже); 18q11.2–q12.1	Чувствительная и вегетативная дисфункция; возраст манифестации зависит от места мутации	Включения амилоида в сосудистой стенке и эндоневрии, дегенерация аксонов
Порфирия; острая интермиттирующая или смешанная копропорфирия	Аутосомно-доминантный	Гены ферментов, участвующих в синтезе гема; 11q24.1–q24.2	Острые приступы неврологической дисфункции, психические расстройства, боль в животе, судороги, проксимальная мышечная слабость, вегетативная дисфункция (приступы могут быть спровоцированы лекарствами)	Острая и хроническая дегенерация аксонов; кластеры регенерации
Болезнь Рефсума (существует редкая генетически особая инфантильная форма заболевания)	Аутосомно-рецессивный	*PAHX*; 10pter–p11.2	Смешанная двигательная и чувствительная нейропатия; пальпируемые нервы; атаксия, повышенное ночное потоотделение, пигментный ретинит, ихтиоз; манифестация до 20 лет	Множественные луковичные структуры

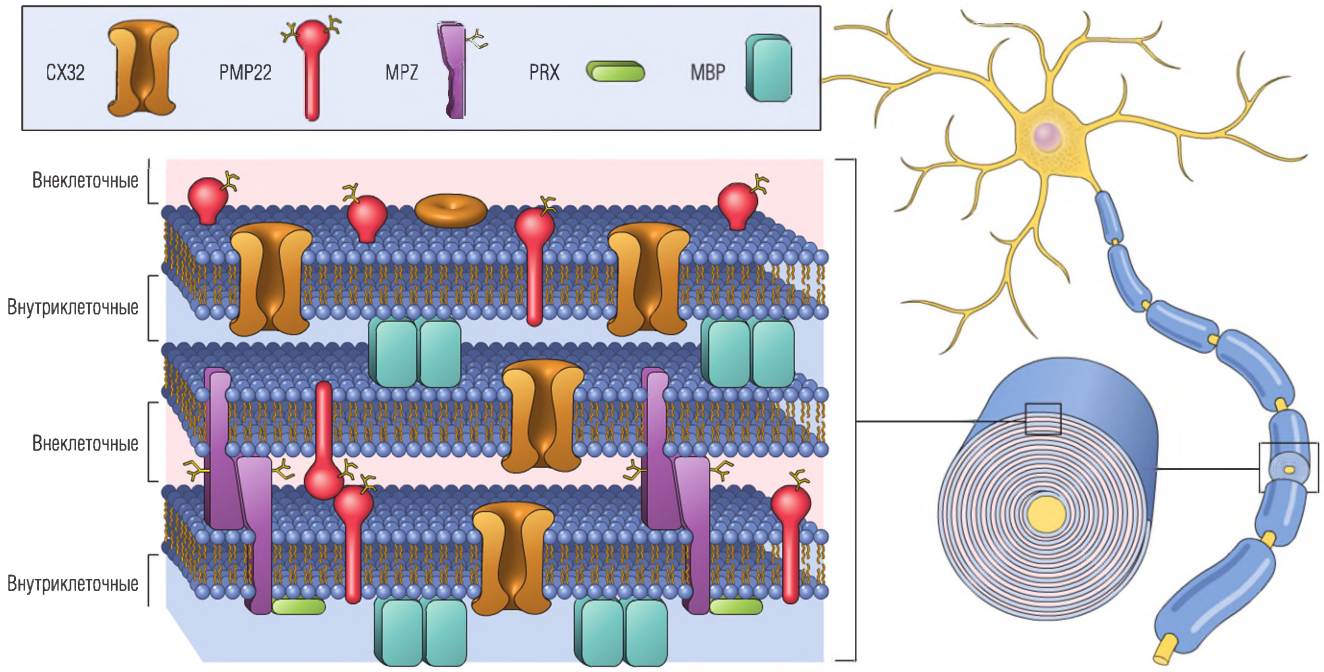


РИС. 27.5 Внутри- и внеклеточные взаимоотношения между белками миелина и липидным бислоем. Основной белок миелина (MBP) является внутриклеточным белком, отвечающим за компактность миелина. Мутантные формы миелинового белка зеро (MPZ), периферический миелиновый белок 22 (PMP22) и периаксин (PRX) вызывают врожденную двигательную и чувствительную нейропатию типа I. CX32 — коннексин 32.

ствует. Отдельные аксоны окружены чрезмерно развитыми шванновскими клетками на фоне увеличения толщины периферических нервов, которые поддаются пальпации. Это легло в основу еще одного названия заболевания — *гипертрофическая нейропатия*. На протяжении аксона может наблюдаться сегментарная демиелинизация. По данным аутопсии, при этом заболевании в задних столбах спинного мозга есть признаки дегенерации.

Клинические признаки. Заболевание, как правило, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и прогрессирует медленно. Степень двигательных и чувствительных нарушений и ассоциированных ортопедических проблем (полая стопа) обычно невелика и не влияет на качество жизни.

Врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа II

Врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа II (ВДЧН II), или *болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2* (ШМТ2) имеет аутосомно-доминантный тип наследования и симптомы, схожие с таковыми при ВДЧН I, но отличается от нее тем, что первыми поражаются аксоны (*аксональный тип*). Заболевание проявляется в более зрелом возрасте, и морфологические изменения в периферических нервах выражены слабо. Эта форма заболевания встречается реже, чем ВДЧН I. Вариант ВДЧН IIA1 (или ШМТ2A1) вызван мутациями гена *KIF1B*, кодирующего белок семейства кинезина [15]. В редких вариантах заболевания (от ШМТ2B до ШМТ2L) идентифицированы мутации других генов [23]. В биопсийных препаратах при ВДЧН II основным признаком является утрата миелинизированных аксонов, сегментарная демиелинизация межузловых сегментов наблюдается редко. Эти находки позволяют предположить, что местом первичной клеточной дисфункции является аксон или нейрон.

Врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа III

Врожденная двигательная и чувствительная нейропатия типа III (ВДЧН III), или *нейропатия Дежерина–Сотта*) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется медленным течением. Заболевание манифестирует в раннем детстве задержкой развития двигательных навыков. В отличие от ВДЧН I и II, при которых атрофия мышц ограничена нижними конечностями, при ВДЧН III поражаются нервы туловища и верхних конечностей. При пальпации выявляется увеличение толщины периферических нервов. Глубокие сухожильные рефлексы сильно ослаблены либо отсутствуют, проведение импульса по нервным волокнам замедленно. ВДЧН III имеет генетическую гетерогенность и является следствием мутаций тех же миелин-ассоциированных генов, что и ВДЧН I, – *PMP22, MPZ*, PRX и *EGR2* [16]. При морфологическом исследовании выявляются увеличение (часто выраженное) толщины отдельных нервных волокон, большое количество луковичных структур и сегментарная демиелинизация. Обычно обнаруживается утрата аксонов, а оставшиеся имеют малые размеры. Дистальные отделы периферических нервов поражены наиболее сильно. При аутопсии выявляют и поражение корешков спинномозговых нервов.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Функциональные и структурные изменения в периферических нервах происходят в ответ на различные метаболические повреждения в результате действия эндогенного или экзогенного агента.

Нейропатия при сахарном диабете типа II

Частота нейропатии у больных СД типа II (*диабетической нейропатии*) зависит от продолжительности основного заболевания. Клинические проявления нейропатии имеют ≈ 50% пациентов с СД типа II, из них до 80% страдают СД типа II более 15 лет. Выделено несколько типов нейропатий, обусловленных СД типа II (*см.* главу 24): *симметричная дистальная чувствительная или двигательная и чувствительная нейропатия, вегетативная нейропатия*, а также *фокальная или мультифокальная асимметричная нейропатия*. У одного больного возможны любые комбинации этих состояний. Как правило, двигательная и чувствительная нейропатия и вегетативная нейропатия сопутствуют друг другу. Патогенез диабетической нейропатии до конца не изучен, однако установлено, что в нем задействованы полиоловый путь метаболизма глюкозы и механизм неферментативного гликозилирования белков [17].

Морфология. Основным патологическим проявлением дистальной двигательной и чувствительной нейропатии является аксональная нейропатия с некоторыми проявлениями сегментарной демиелинизации, как и при других хронических аксональных нейропатиях. Наблюдаются частичная утрата малых миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, а также повреждение крупных нервных стволов. Эндоневральные артериолы утолщены и гиалинизированы, в их стенках наблюдаются PAS-положительная реакция и экстенсивная редупликация базальной мембраны (рис. 27.6) [18].

Клинические признаки. Наиболее частым видом периферической нейропатии при СД типа II является симметричная нейропатия, поражающая дистальные сенсомоторные нервы. Пациенты с такой нейропатией ощущают снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей, однако двигательные нарушения менее очевидны. Утрата болевой чувствительности может стать причиной появления язв, которые при СД типа II с трудом заживают из-за патологии микрососудов и являются основным осложнением заболевания. Другим проявлением диабетической нейропатии является дисфункция вегетативной нервной системы, которая встречается у 20–40% больных СД типа II и практически всегда сочетается с дистальной двигательной и чувствительной нейропатией [17]. Диабетическая вегетативная нейропатия отличается разнообразием проявлений, включая постуральную гипотензию, неполное опорожнение мочевого пузыря

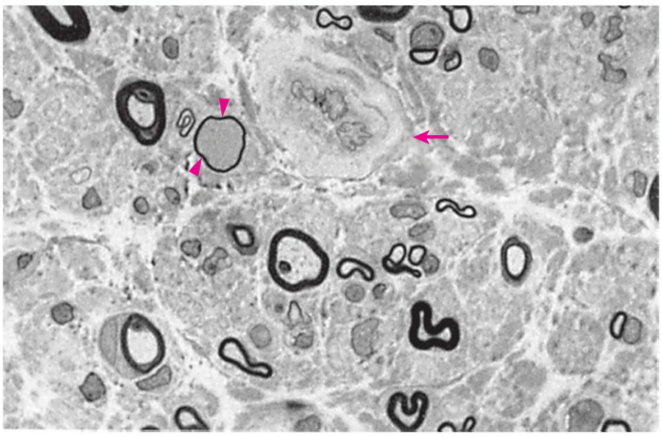


РИС. 27.6 Диабетическая нейропатия со значительной утратой миелинизированных нервных волокон. Видны истонченные миелинизированные волокна (*острия стрелок*) и эндоневральные сосуды с утолщенной стенкой (*стрелка*).

в связи с его рецидивирующей инфекцией, а также сексуальную дисфункцию.

У некоторых пациентов, особенно пожилого возраста, с длительным анамнезом СД типа II, проявлением периферической нейропатии может быть *мононейропатия* (нарушение одного периферического или черепно-мозгового нерва, например глазодвигательного нерва) или *множественная мононейропатия* (асимметричное поражение нескольких нервов). Патогенез мононейропатий также включает наличие сосудистой недостаточности и ишемии пораженных периферических нервов [17].

Метаболические и нутрициональные периферические нейропатии

Многие пациенты с почечной недостаточностью имеют периферическую нейропатию, называемую *уремической нейропатией* [19]. Как правило, она проявляется типичным симметричным дистальным поражением, которое может быть бессимптомным или сочетаться с мышечными судорогами, дистальными парестезиями и ослаблением глубоких сухожильных рефлексов. Первичной причиной заболевания является дегенерация аксонов. В редких случаях наблюдается вторичная демиелинизация нервных волокон. После проведения курса диализа часто наблюдается регенерация нервной ткани с восстановлением функции нейронов.

Периферическая нейропатия может наблюдаться у пациентов с хронической печеночной и дыхательной недостаточностью, а также дисфункцией щитовидной железы.

С развитием периферической нейропатии ассоциируется дефицит тиамина (*нейропатия бери-бери*). На фоне дефицита витаминов B_{12} (кобаламина), B_6 (пиридоксина) и Е (α-токоферола) может возникнуть аксональная нейропатия. К аксональной нейропатии также часто приводит хронический алкоголизм, который напрямую связан с алиментарной недостаточностью и часто имеет такие же клинические признаки, что и дефицит тиамина. Этиловый спирт сам по себе оказывает негативное влияние на периферические нервы, даже если пациент получает достаточное количество тиамина с пищей [20].

Нейропатии, ассоциированные со злокачественными опухолями

Непосредственная инфильтрация опухолевыми клетками периферических нервов или сдавление их опухолью является частой причиной мононейропатии и первым симптомом злокачественного новообразования. К этой группе нейропатий относятся *брахиальная плексопатия* (при опухоли верхушки легкого), *паралич запирательной мышцы мочевого пузыря* (при опухоли малого таза) и *паралич черепно-мозговых нервов* (при внутричерепном новообразовании и опухоли основания головного мозга). На фоне канцероматоза конского хвоста спинного мозга может развиться *полирадикулопатия*, поражающая нижние конечности.

У пациентов с карциномами симметричная диффузная периферическая нейропатия может возникать в рамках *паранеопластического синдрома* (*см.* главы 7, 28). Наиболее часто встречается двигательная и чувствительная нейропатия, характеризующаяся мышечной слабостью и нарушением чувствительности, которые особенно выражены в нижних конечностях и со временем прогрессируют [21]. Нейропатии часто ассоциируются с мелкоклеточной карциномой легкого (от 2 до 5% пациентов с раком легкого имеют симптомы периферической нейропатии). Пациенты с более редкой чувствительной нейропатией имеют симптомы онемения и парестезий, которые, как правило, появляются за 6–15 мес до манифестации злокачественного заболевания. Предполагается, что иммунным механизмом нейропатий является присутствие воспалительных инфильтратов в ганглиях задних рогов спинного мозга и антител класса G, которые фиксированы на РНК-связанных белках с молекулярной массой 35 и 38 кДа, экспрессированных на нейронах и клетках опухоли [22]. Тяжесть симптомов напрямую коррелирует с титром антител.

Развитие паранеопластической нейропатии у пациентов с плазмоцитарными опухолями идет по одному из двух путей. Первый путь — накопление амилоидного фибриллярного белка (AL-амилоида) в периферических нервах (*см.* главу 6). Второй путь — продукция моноклональных Ig, которые определяют принадлежность основного белка миелиновой оболочки (миелин-ассоциированный гликопротеин) [23].

Токсические нейропатии

Периферические нейропатии могут развиться в результате воздействия промышленных или естественных химических веществ, биологических токсинов или лекарственных средств [24]. Наиболее значимыми являются соли тяжелых металлов, а также свинец и мышьяк (*см.* главу 9). Кроме того, токсичными для периферической нервной системы также являются многие органические вещества.

ТРАВМАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Периферические нервы нередко подвергаются травматическим воздействиям. *Рваные раны* мягких тканей возникают в результате режущих воздействий, а также могут быть осложнением переломов, когда острые фрагменты костей повреждают нервную ткань. *Разрыв* нерва происходит в результате приложения механической силы на периферический нерв, чаще всего в области конечностей. После повреждения периферического нерва начинается регенерация аксонов, однако процесс идет медленно. Восстановление целостности нервного волокна может оказаться невозможным из-за большого расстояния между проксимальной и дистальной культями поврежденного нерва, а также из-за смещения его концов. Однако аксоны, даже если нет точно сопоставленных концов нервного волокна, могут продолжать свой рост. В результате формируются спутанные клубки аксонов, называемые *травматическими невромами* (*псевдоневромами, ампутационными невромами*). Пучки аксонов внутри этих образований ориентированы хаотично (рис. 27.7), каждый пучок окружен структурированными слоями, содержащими шванновские клетки, фибробласты и периневральные клетки.

Компрессионная нейропатия (*ущемляющая нейропатия*) развивается в результате сдавления периферического нерва, что часто происходит внутри анатомических образований.

Наиболее частая компрессионная нейропатия — *туннельный синдром*, который возникает в результате сдавления срединного нерва на уровне запястья в пространстве, ограниченном поперечной связкой запястья [25]. Женщины страдают туннельным синдромом чаще мужчин, состояние, как правило, двухстороннее. Этот синдром может сочетаться со многими состояниями, включая отек ткани, беременность, воспалительный артрит, гипотиреоз, амилоидоз (особенно ассоциированный с отложениями β_2-микроглобулина у пациентов после диализа), акромегалию, СД, а также наблюдается на фоне постоянных чрезмерных движений запястья. Туннельный синдром проявляется онемением и парестезиями кончиков большого, указательного и среднего пальцев рук, что отражает нарушение проводимости по срединному нерву. К другим нервам, вовлекаемым в туннельный синдром, относятся локтевой нерв на уровне локтевого сустава, малоберцовый нерв на уровне коленного сустава и лучевой нерв в верхней части предплечья. В последнем случае, как правило, повреждение происходит во время сна, когда рука занимает вынужденное положение (так называемый *паралич субботней ночи*).

Другая форма компрессионной нейропатии отмечается при повреждении межпальцевого нерва в области межплюсневых промежутков. Это чаще наблюдается у женщин и приводит к развитию болевого синдрома (*метатарзалгии*). Гистологически выявляются признаки, характерные для хронического компрессионного повреждения, например *неврома Мортона*.

ОПУХОЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Из элементов оболочки нервного волокна могут произрастать как доброкачественные, так и злокачественные опухоли (*см.* главу 28).

Болезни скелетных мышц

ДЕНЕРВАЦИОННАЯ АТРОФИЯ

Нейрогенная атрофия мышц является следствием заболеваний, поражающих мотонейроны (*см.* рис. 27.1). Реакция мышечной ткани на денервацию и гистологические признаки реиннервации описаны в этой главе ранее.

Спинальные мышечные атрофии (СМА) (или *болезнь нижнего мотонейрона у детей*) являются прогрессирующими неврологическими заболеваниями, при которых селективно поражаются клетки передних рогов спинного мозга и мотонейроны черепно-мозго-

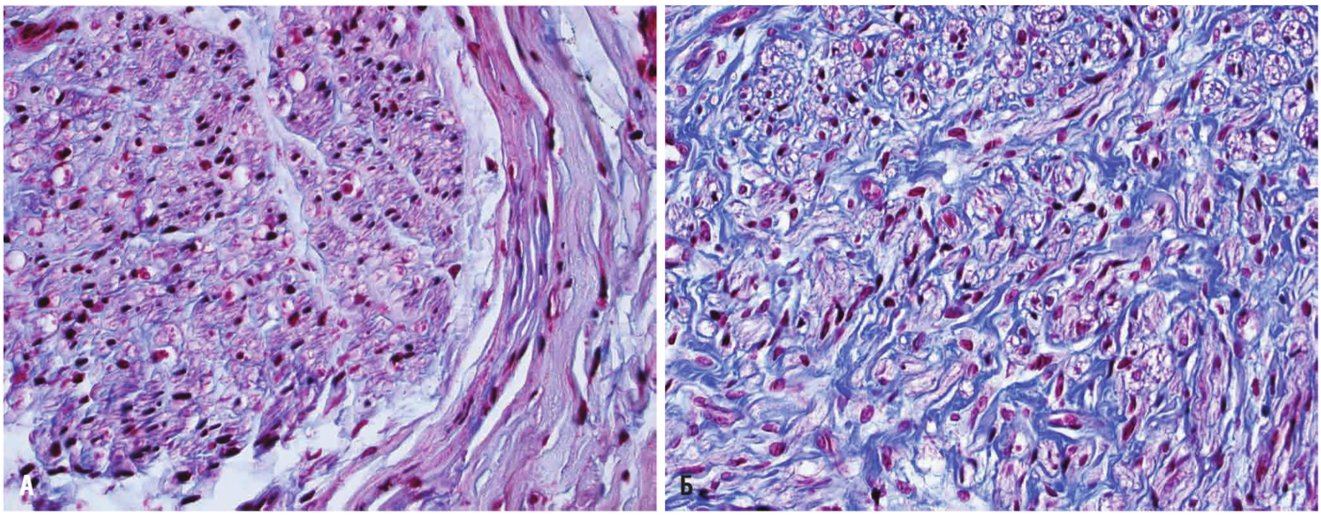


РИС. 27.7 **(А)** Интактный периферический нерв: все аксоны расположены в одной плоскости и окружены оболочкой из соединительной ткани. **(Б)** При травматической невриноме ориентация аксонов нарушена (бледно-фиолетовый цвет), аксоны разделены соединительной тканью (голубой цвет).

вых нервов (*болезнь нижнего мотонейрона у взрослых* обсуждена в главе 28).

СМА относятся к особой группе аутосомно-рецессивных болезней мотонейрона, которые манифестируют в детском или подростковом возрасте. СМА обсуждены в данной главе, поскольку часто ассоциируются с детскими миопатиями и обладают характерными патологическими признаками, обнаруживаемыми в скелетных мышцах.

Генетика. Все формы СМА ассоциируются с мутациями генов *SMN*, локализованных на 5-й хромосоме. Мутации гена *SMN1* изменяют длительность жизни первого мотонейрона. На 5-й хромосоме также располагается различное количество копий высокогомологичного гена *SMN2*. Развитие СМА вызывают гомозиготные делеции *SMN1* (реже — внутригенные мутации) [26]. Количество копий гена *SMN2* определяет клинический фенотип заболевания (большее количество копий ассоциируется с более легкими неврологическими фенотипами). Интересно, что гены *SMN* экспрессируются во всех тканях, но не ясно, почему мутации или делеции этих генов вызывают утрату только нейронов. Доказано, что белок SMN необходим для нормального транспорта аксонов и целостности нервно-мышечных синапсов, что и определяет длительность жизни мотонейронов.

Морфология. Типичным морфологическим признаком является наличие большого количества атрофированных мышечных волокон диаметром несколько микрометров (рис. 27.8). Это отличает СМА от скоплений угловатых атрофированных мышечных волокон при денервационной атрофии у взрослых. При СМА атрофия мышечного волокна может затронуть весь мышечный пучок (*панфасцикулярная атрофия*). Обнаруживаются также мышечные волокна, которые в 2–4 раза больше нормальных.

Клинические признаки. Наиболее часто встречается СМА1 — *болезнь Верднига–Хоффмана*, которая манифестирует симптомами тяжелой мышечной гипотонии (снижение мышечного тонуса и вялость) сразу после рождения или в первые 4 мес жизни. Заболевание обычно приводит к летальному исходу в течение 3 лет.

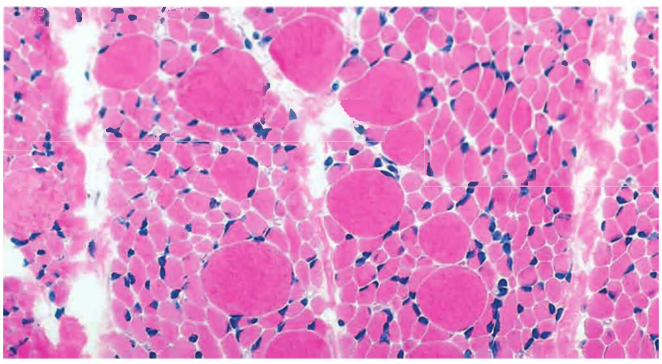


РИС. 27.8 Спинальная мышечная атрофия. Группы округлых атрофированных мышечных волокон (панфасцикулярная атрофия в результате денервационной атрофии).

Две другие формы заболевания (СМА2 и СМА3) проявляются позже: между 3-м и 15-м месяцами жизни (СМА2) либо после 2 лет (СМА3). Больные СМА2 обычно умирают в детстве после 4 лет, больные СМА3 часто доживают до взрослого возраста.

МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Мышечные дистрофии являются гетерогенной группой наследственных заболеваний скелетных мышц, часто манифестирующих в детском возрасте прогрессирующей мышечной слабостью, приводящей к мышечной кахексии. В далеко зашедших стадиях заболевания гистологически определяется дегенерация мышечных волокон и замещение их фиброзно-жировой тканью и коллагеном. Эти признаки отличают данную группу заболеваний от миопатий (*см.* далее), которые также проявляются мышечной слабостью.

Мышечные дистрофии, сцепленные с Х-хромосомой

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) и мышечная дистрофия Беккера (МДБ) являются наиболее частыми формами мышечных дистрофий, сцепленных с Х-хромосомой. МДД — самая тяжелая форма с частотой ≈ 1 случай на 3500 живорожденных младенцев мужского пола. МДД манифестирует в возрасте ≈ 5 лет, а к возрасту 10–12 лет ребенок может передвигаться только в инвалидном кресле. Заболевание неуклонно прогрессирует. При МДБ повреждается тот же генетический локус, но заболевание встречается реже и имеет более легкое течение, чем МДД.

Патогенез и молекулярная генетика. МДД и МДБ вызваны аномалиями гена *DMD*, локализованного в Xp21. Ген *DMD* у человека является одним из самых крупных генов, содержащим 2,3 млн пар оснований и 79 экзонов. Он кодирует белок *дистрофин* с молекулярной массой 427 кДа. Большинство генетических аномалий обусловлены делециями, а остальные — сдвигом рамки считывания и точечными мутациями [27]. 65–70% случаев заболевания являются семейными, а остальные вызваны вновь возникшими мутациями. В случаях семейных заболеваний бессимптомными носителями являются женщины, часто они имеют повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, а при биопсии у них выявляются минимальные признаки повреждения мышечных волокон. Эти женщины и мужчины, дожившие до взрослого возраста, имеют повышенный риск развития дилатационной кардиомиопатии [27].

Дистрофин является белком цитоплазмы и локализуется в миоцитах рядом с мембраной сарколеммы (рис. 27.9). Дистрофин сконцентрирован на плазматической мембране в области Z-полосок, где обеспечивает сильную механическую связь с цитоплазматическим актином. Таким образом, дистрофин и комплекс ассоциированных с ним белков формируют прослойку между внутриклеточным сократительным аппаратом и внеклеточным соединительнотканным матриксом. Роль этого белкового комплекса заключается в передаче силы сокращения на соединительную ткань. Таким

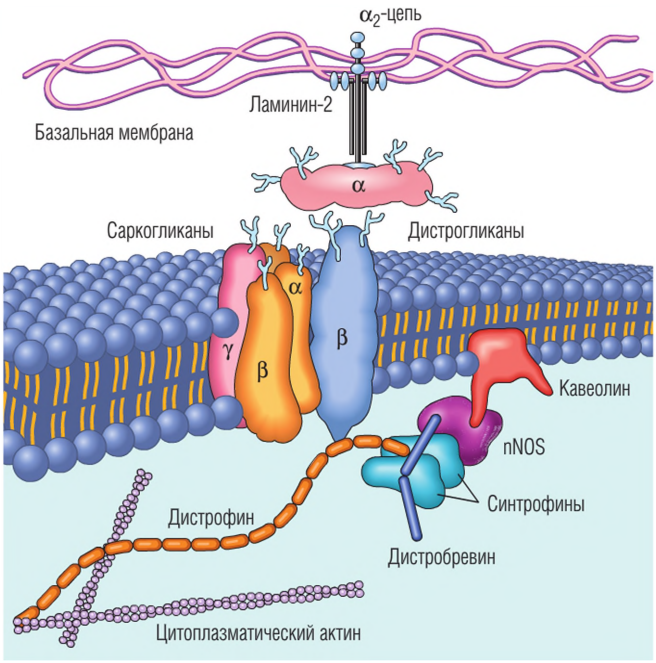


РИС. 27.9 Взаимоотношения между клеточной мембраной (сарколеммой) и связанными с ней белками. Дистрофин (внутриклеточный белок) расположен между белками цитоскелета и группой трансмембранных белков (дистрогликанов и саркогликанов). Эти трансмембранные белки взаимодействуют с внеклеточным матриксом, в частности с белками семейства ламинина. Дистрофин также взаимодействует с дистробревином и синтрофинами, которые формируют канал связи с нейрональной синтазой оксида азота (nNOS) и кавеолином. Мутации дистрофина ассоциируются с мышечными дистрофиями, сцепленными с Х-хромосомой, а мутации кавеолина и саркогликанов — с конечностно-поясной мышечной дистрофией, которая может быть аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной. Мутации ламинина α_2 (мерозина) ассоциируются с аутосомно-рецессивной мышечной дистрофией.

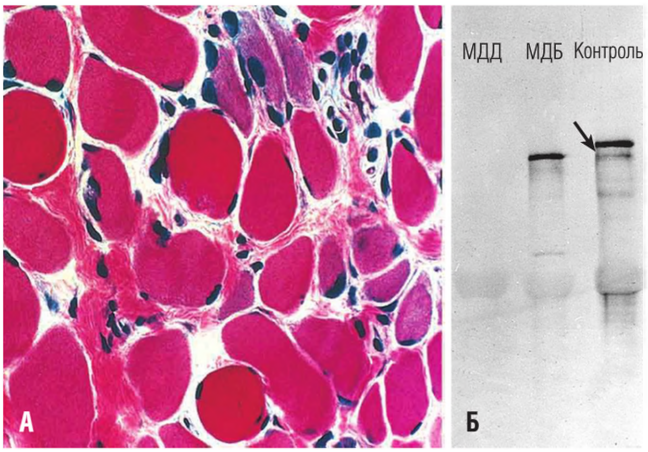


РИС. 27.10 **(А)** Мышечная дистрофия Дюшенна. Отмечаются вариабельность размеров мышечных волокон, увеличение количества эндомизиальной соединительной ткани и регенерация мышечных волокон (синий цвет). **(Б)** При вестерн-блоттинге выявляются отсутствие дистрофина при мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) и нарушение размера молекулы дистрофина при мышечной дистрофии Беккера (МДБ) по сравнению с контролем (*стрелка*) [предоставлено Dr. L. Kunkel, Children's Hospital, Boston, MA].

образом, в основе патогенеза дегенерации мышечных клеток при мышечных дистрофиях лежит отсутствие дистрофина [28] или других белков, которые с ним взаимодействуют (*см.* далее). В биопсийном материале мышц пациентов с МДД выявляется малое количество дистрофина (или его отсутствие) как при окрашивании, так и при вестерн-блоттинге (рис. 27.10). Больные МДБ и с мутациями гена дистрофина имеют сниженное количество этого белка, обычно с аномальной молекулярной массой, что является следствием мутаций, нарушающих его синтез (*см.* рис. 27.10Б).

Морфология. Частыми гистопатологическими нарушениями при МДД и МДБ являются: (1) *вариабельность диаметра мышечных волокон* из-за увеличения или уменьшения их толщины, иногда с расщеплением волокон; (2) *увеличение показателя интернализации ядер* (более нормального показателя, составляющего 3–5%); (3) *дегенерация, некроз и фагоцитоз мышечных клеток*; (4) *регенерация мышечных волокон*; (5) *пролиферация эндомизиальной соединительной ткани* (*см.* рис. 27.10А). При МДД часто наблюдаются увеличенные округлые гиалинизированные волокна, утратившие свою обычную поперечную исчерченность (*пересокращенные волокна*). Такие волокна редко встречаются при МДБ. Поражаются волокна типов 1 и 2 при отсутствии нарушения их соотношения в мышечном пучке. При МДД гистохимическое исследование иногда не выявляет различные типы мышечных волокон. В далеко зашедших стадиях заболевания пораженная мышечная ткань практически полностью замещается жировой и соединительной тканями. При вовлечении миокарда обычно наблюдается интерстициальный фиброз, наиболее выраженный в субэндокардиальной области.

Клинические признаки. Младенцы мужского пола с МДД при рождении выглядят здоровыми. По раннему физическому развитию ничем не отличаются от сверстников, однако ходить начинают, как правило, позднее, и первые признаки мышечной слабости — неуклюжесть и неспособность развиваться наравне со сверстниками. Слабость начинается с мышц тазового пояса и распространяется на плечевой пояс. Важным клиническим симптомом является феномен увеличения размера мышц голени в сочетании с их слабостью (*псевдогипертрофия*). Увеличение мышечной массы сначала является результатом увеличения диаметра мышечных волокон, а затем, по мере развития атрофии, становится следствием накопления жировой и соединительной тканей. Патологические изменения также происходят в миокарде: развивается сердечная недостаточность или аритмия [27]. Хотя в ЦНС нет видимых структурных изменений, когнитивные расстройства, являющиеся компонентом заболевания, иногда настолько выражены, что у ребенка диагностируют олигофрению. В первые 10 лет жизни отмечается увеличение уровня креатинкиназы в сыворотке, однако затем, по мере уменьшения мышечной массы, этот показатель снижается до нормы. Смерть наступает от дыхательной недостаточности, легочной инфекции и декомпенсации сердечной деятельности.

Большое внимание в лечении заболевания уделяется генной терапии, однако затруднения возникают в связи с большим размером гена *DMD*. В эксперименте были успешно использованы две системы доставки материала: (1) инъекции стволовых клеток непосредственно в пораженную мышцу; (2) внутривенные инъекции аденоассоциированных вирусов, несущих гены, искусственно видоизмененные для продукции небольшого количества функционально активного белка дистрофина [29]. Индукция специфических экзонов без использования антисмысловой РНК показала возможность восстановления открытого считывания в некоторых мутантных генах *DMD* и повышение экспрессии дистрофина (по данным биопсии) [30].

МДБ манифестирует внезапно у мальчиков в позднем детском или подростковом возрасте и затем прогрессирует с различной скоростью. Многие пациенты ведут практически обычный образ жизни, но часто наблюдаются болезни сердца.

Другие мышечные дистрофии

Другие формы мышечных дистрофий наблюдаются реже и включают многие признаки МДД и МДБ, но имеют особые клинические и патологические характеристики. Некоторые мышечные дистрофии поражают определенные группы мышц. Диагностика во многом основана на особенностях проявлений слабости мышц (табл. 27.4). Другие мышечные дистрофии поражают проксимальные группы мышц туловища и конечностей, как при мышечной дистрофии, сцепленной с Х-хромосомой. Такие мышечные дистрофии называют *конечностно-поясными мышечными дистрофиями* (КПМД).

КПМД являются заболеваниями, которые наследуются либо по аутосомно-доминантному типу (тип 1), либо по аутосомно-рецессивному типу (тип 2) (табл. 27.5). Выделяют 6 подтипов аутосомно-доминантных КПМД (от 1A до 1F) и 11 подтипов аутосомно-рецессивных КПМД (от 2A до 2K). Мутации *белков саркогликанового комплекса* выявлены у 4 подтипов КПМД (2C, 2D, 2E и 2F) [31, 32]. Эти мембранные белки взаимодействуют с дистрофином через трансмембранный белок β-дистрогликан (*см.* рис. 27.9).

Миотоническая дистрофия

Определяющим симптомом *миотонии* является постоянно повторяющееся непроизвольное сокращение отдельных групп скелетных мышц. Пациенты часто жалуются на оцепенение и с трудом преодолевают связанные с этим затруднения движений, возникающие, например, после простого рукопожатия. Миотонию часто выявляют при перкуссии области возвышения тенара.

Патогенез. Миотоническая дистрофия — заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу и связано с повторами CTG на хромосоме 19q13.2–q13.3. Этот феномен влияет на мРНК, экспрессирующую миотонин-протеинкиназу (DMPK) [33]. У здоровых людей присутствует менее 30 повторов CTG. Заболевание развивается при увеличении количества этих повторов (у тяжелобольных может обнаруживаться до нескольких тысяч таких повторов). У генетических родственников мутация нестабильна: с каждым поколением аккумулируется все большее количество повторов CTG, и заболевание становится все более тяжелым (этот феномен называют *антиципацией*) (*см.* главу 5). Увеличение количества повторов CTG влияет на уровень белка DMPK. Однако непонятно, развивается ли заболевание в результате нарушения синтеза белка из-за изменения количества повторов CTG или в результате сплайсинга других РНК.

Морфология. Мышечные волокна скелетных мышц могут иметь различный диаметр. Кроме того, обнаруживается значительное увеличение количества ядер, которые на продольном срезе мышечного волокна выглядят как цепочки. Другим характерным признаком является наличие *кольцевидных мышечных волокон* с субсарколеммными полосками цитоплазмы, которые идут от центра мышечного волокна наподобие спиц в колесе. По краю располагаются миофибриллы, которые ориентированы циркулярно вокруг продольно расположенных фибрилл. Кольцевидные мышечные волокна могут быть связаны с неравномерно распределенной саркоплазмой (*саркоплазматической массой*), которая локализуется кнаружи от кольца. Эта саркоплазматическая масса становится синей при окрашивании гематоксилином и эозином, красной — при окрашивании по Гомори и становится интенсивно голубой — при гистохимической реакции с никотинамидадениндинуклеотид-тетразолий редуктазой. Иногда в начальной стадии заболевания при гистохимическом исследовании выявляется некоторая степень атрофии мышечных волокон типа 1. Среди всех мышечных дистрофий только при миотонической дистрофии патологические изменения обнаруживаются в интрафузальных волокнах длинных мышечных пучков, что сочетается с расщеплением мышечных волокон, их некрозом и регенерацией.

Клинические признаки. Заболевание часто манифестирует в позднем детском возрасте нарушениями походки в связи с нарастающей слабостью дорсальных сгибателей стопы. Затем развивается слабость внутренних мышц кисти и разгибателей кисти. Атрофия лицевых мышц и птоз век приводят к формированию характерного выражения лица. Катаракта развивается практически у всех пациентов. Ее диагностируют на ранних стадиях заболевания с помощью щелевой лампы. Наблюдаются также фронтальное облысение, атрофия половых желез, кардиомиопатия, поражение гладких мышц, снижение уровня IgG в плазме крови и нарушение толерантности к глюкозе. В некоторых случаях развивается деменция.

МИОПАТИИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Миопатии ионных каналов, или *каналопатии*, относят к группе наследственных заболеваний, проявляющихся миотонией и/или рецидивирующими эпизодами гипотонического паралича (возникают в результате энергичных физических упражнений, переохлаждения или употребления высокоуглеводной пищи). Гипотонию, возникающую при увеличенном, сниженном

ТАБЛИЦА 27.4 Другие мышечные дистрофии

Заболевание	Тип наследования	Ген и локус	Клинические признаки и возраст манифестации	Патологические характеристики
Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия	Аутосомно-доминантный 1A Аутосомно-доминантный 1B:	*D4Z4*; 4q35 (разное количество делений в субъединице 3.3 кб тандемно связанных повторов) *FSHMD1B*; локус неизвестен	Слабость мышц лица, шеи и плечевого пояса; возраст манифестации различен (чаще между 10 и 30 годами)	Дистрофическая миопатия, часто ассоциированная с воспалительным инфильтратом в мышцах
Окулофарингеальная мышечная дистрофия	Аутосомно-доминантный	*PABP2*; 14q11.2–q13	Птоз и слабость экстраокулярных мышц; затруднения при глотании; манифестация в среднем возрасте	Дистрофическая миопатия, часто с наличием окаймленных вакуолей в мышечных волокнах типа 1
Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса	Сцепленный с X-хромосомой	*EMD1*; Xq28	Выраженные контрактуры, особенно локтей и лодыжек; возраст манифестации различен (чаще между 10 и 20 годами)	Умеренные миопатические симптомы; отсутствие эмерина
Врожденные мышечные дистрофии (подтипы MDC1A, MDC1B, MDC1C)	Аутосомно-рецессивный 1A (мерозин-дефицитный тип) Аутосомно-рецессивный 1B Аутосомно-рецессивный 1C	Ген ламинина α_2 (мерозина); 6q22–q23 Ген неизвестен; 1q42 *FKRP*; 19q13.3	Гипотония новорожденных, дыхательная недостаточность, отставание в физическом развитии	Различный размер мышечных волокон и выраженный эндомизиальный фиброз
Врожденная мышечная дистрофия с мальформациями ЦНС (мышечная дистрофия Фукуяма)	Аутосомно-рецессивный	Ген фукутина; 9q31	Гипотония новорожденных, умственная отсталость	Различный размер мышечных волокон и эндомизиальный фиброз; мальформации ЦНС (полимикрогирия)
Врожденная мышечная дистрофия с мальформациями ЦНС и глаз (мышечная дистрофия Уолкера–Варбурга)		*POMT1* и *POMT2*; 9q34.1 и 14q24.3 соответственно	Гипотония новорожденных, умственная отсталость	Различный размер мышечных волокон и эндомизиальный фиброз; мальформации ЦНС и глаз

ЦНС — центральная нервная система.

ТАБЛИЦА 27.5 Конечностно-поясные мышечные дистрофии

Тип наследования	Локус	Белок	Клинические признаки и патологические характеристики
Аутосомно-доминантный			
1A	5q31	Миотилин	Скудность мимики, дизартрическая речь
1B	1q21.2	Ламин A/C	Аритмия и кардиомиопатия
1C	3p25	Кавеолин 3	Мягкое течение
1D	7q	Неизвестен	Манифестация во взрослом возрасте
1E	6q23	Неизвестен	Аритмия и кардиомиопатия
1F	7q32.1	Неизвестен	Без поражения миокарда
1G	4q21	Неизвестен	Манифестация во взрослом возрасте, вовлечение нижних конечностей и малого таза
Аутосомно-рецессивный			
2A	15q15	Калпаин 3	Медленное прогрессирование
2B	2p13	Дисферлин	Мягкое течение
2C	13q12	γ-Саркогликан	Тяжелое течение (подобно миопатии Дюшенна)
2D	17q21	α-Саркогликан	Тяжелое течение (подобно миопатии Дюшенна)
2E	4q12	β-Саркогликан	Тяжелое течение (подобно миопатии Дюшенна)
2F	5q33	δ-Саркогликан	Тяжелое течение (подобно миопатии Дюшенна)
2G	17q12	Телетонин (титиновое окончание)	Окаймленные вакуоли
2H	9q31	TRIM 32	Саркотубулярная миопатия
2I	19q13.3	FKRP	Кардиомиопатия
2J	2q24.3	Титин	Мягкое или тяжелое течение, миопатия голеней
2K	9q34.1	POMT1	Манифестация в детстве, умственная отсталость

или нормальном уровне калия в сыворотке крови во время обострения заболевания, называют *гиперкалиемическим*, *гипокалиемическим* и *нормокалиемическим периодическим параличом* соответственно.

Патогенез. Как следует из названия, эти заболевания являются результатом мутаций генов, кодирующих ионные каналы [34]. Гиперкалиемический периодический паралич возникает вследствие мутаций гена *SCN4A*, кодирующего скелетно-мышечный белок натриевых каналов, который контролирует поступление натрия в клетку во время мышечного сокращения. При гипокалиемическом периодическом параличе отмечается мутация гена, кодирующего потенциал-зависимый кальциевый канал L-типа.

Злокачественная гипертермия (*гиперпирексия*) является редким клиническим синдромом, характеризующимся выраженным гиперметаболическим состоянием (тахикардия, тахипноэ, мышечные спазмы и гипертермия), вызванным приемом анестетиков (в частности, галогенизированных ингаляционных препаратов и сукцинилхолина). Данный клинический синдром может развиться у лиц, уже имеющих наследственное заболевание скелетных мышц (например, врожденную миопатию, дистрофинопатию или метаболическую миопатию). У родственников лиц с предрасположенностью к злокачественной гипертермии обнаруживают мутации нескольких генов, в т.ч. генов, кодирующих потенциал-зависимый кальциевый канал L-типа, особенно рианодиновый рецептор (RYR1) [35]. При воздействии анестетика мутантный рецептор не контролирует выход кальция из саркоплазмы. Это приводит к тетании, усилению мышечного метаболизма и увеличению выработки тепловой энергии. Диагноз «злокачественная гипертермия» может быть поставлен на основании идентификации генетической мутации или при исследовании биопсийного материала (воздействуя на мышечные волокна анестетиком и вызывая их сокращение).

ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ

Врожденные миопатии — это расстройства, сгруппированные на основании патологических изменений в мышечной ткани [36]. Большинство из этих состояний имеют сходные клинические проявления (манифестация в раннем возрасте, непрогрессирующее или медленно прогрессирующее течение заболевания, генерализованная или проксимальная мышечная слабость и мышечная гипотония). Патологические состояния, которые манифестируют в неонатальном периоде или младенчестве, могут проявляться *синдромом вялого ребенка* из-за мышечной гипотонии или *артрогрипозом* (тяжелыми контрактурами суставов). Однако и мышечная гипотония, и артрогрипоз могут быть симптомами других нейромышечных дисфункций.

Врожденные миопатии наиболее четко охарактеризованы в табл. 27.6. На рис. 27.11 показана немалиновая миопатия как наиболее характерный пример врожденной миопатии.

МИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВРОЖДЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА

Многие миопатии ассоциируются с метаболическими заболеваниями, обусловленными нарушением синтеза и расщепления гликогена (*см.* главу 5). В диагностике

ТАБЛИЦА 27.6 Врожденные миопатии

Заболевание	Тип наследования	Ген и локус	Клинические признаки и возраст манифестации	Патологические характеристики
Болезнь центрального стержня	Аутосомно-доминантный	*RYR1*; 19q13.1	Ранняя манифестация мышечной гипотонии и слабости; синдром вялого ребенка; деформации скелета; возможна злокачественная гипертермия	Стержни цитоплазмы светло-эозинофильные, отграничены от саркоплазмы, обнаруживаются только в мышечных волокнах типа 1, которые обычно преобладают. Волокна типа 1 лучше всего видны при окрашивании NADH-TR
Немалиновая миопатия				
NEM1	Аутосомно-доминантный	*TPM3*; 1q22–q23	Мышечная слабость у детей	Агрегаты субсарколемных палочковидных частиц (немалиновые тельца) обнаруживаются преимущественно в мышечных волокнах типа 1 и являются дериватами Z-полосок (α-актинина); лучше всего видны при окрашивании по Гомори
NEM2	Аутосомно-рецессивный	*NEB*; 2q22	Мышечная гипотония при рождении; синдром вялого ребенка	
NEM3	Аутосомно-рецессивный	*ACTA*; 1q42	Различные проявления; манифестация в любом возрасте	
NEM4	Аутосомно-рецессивный	*TPM2*; 19p13.2–p13.1	Манифестация у детей, мышечная слабость	
NEM5	Аутосомно-рецессивный	*TNNT1*; 19q13.4	Манифестация у детей еврейской национальности, тремор	
NEM7	Аутосомно-рецессивный	*CFL2*; 14q12	Мышечная гипотония при рождении; синдром вялого ребенка	
Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия	Сцепленный с Х-хромосомой	*MTM1*; Xq28	Тяжелая врожденная мышечная гипотония, синдром вялого ребенка; прогноз плохой	Множественные центрально расположенные ядра в большинстве мышечных волокон типа 1 (могут обнаруживаться и в волокнах типа 2); волокна типа 1 имеют небольшой диаметр
	Аутосомно-доминантный	*DNM2*; 19p13.2	Манифестация у детей или в молодом возрасте мышечной слабостью; прогрессирует медленно	
	Аутосомно-рецессивный	*BIN1*; 2q14	Манифестация в любом возрасте тяжелой мышечной слабостью и гипотонией; доживают до подросткового возраста	

NADH-TR — никотинамидадениндинуклеотид-тетразолий редуктаза.

используют результаты клинических, патологических и молекулярных исследований [37]. Миопатии могут быть также следствием расстройств функции митохондрий.

Липидные миопатии

Аномалии транспорта карнитина или нарушения митохондриальной дегидрогеназной ферментной системы могут остановить окисление жирных кислот, что приведет к накоплению в мышечной ткани жировых капель (*липидной миопатии*) [38, 39]. У пациентов с этими расстройствами наблюдаются мышечная боль, утомляемость и миоглобинурия после длительной физической нагрузки или после физической нагрузки натощак. Жирные кислоты обеспечивают энергией мышечные клетки, особенно при истощении запасов гликогена. При прекращении окисления жирных кислот мышца перестает получать достаточное количество энергии, что проявляется перечисленными симптомами. Липидные миопатии могут сопровождаться развитием кардиомиопатии и жирового гепатоза.

Митохондриальные миопатии

Митохондриальная ДНК кодирует ≈ 20% белков, задействованных в окислительном фосфорилировании. Эти же гены кодируют 22 митохондриальных специфических транспортера РНК и 2 рибосомальные РНК. Остальная часть митохондриальных ферментных ком-

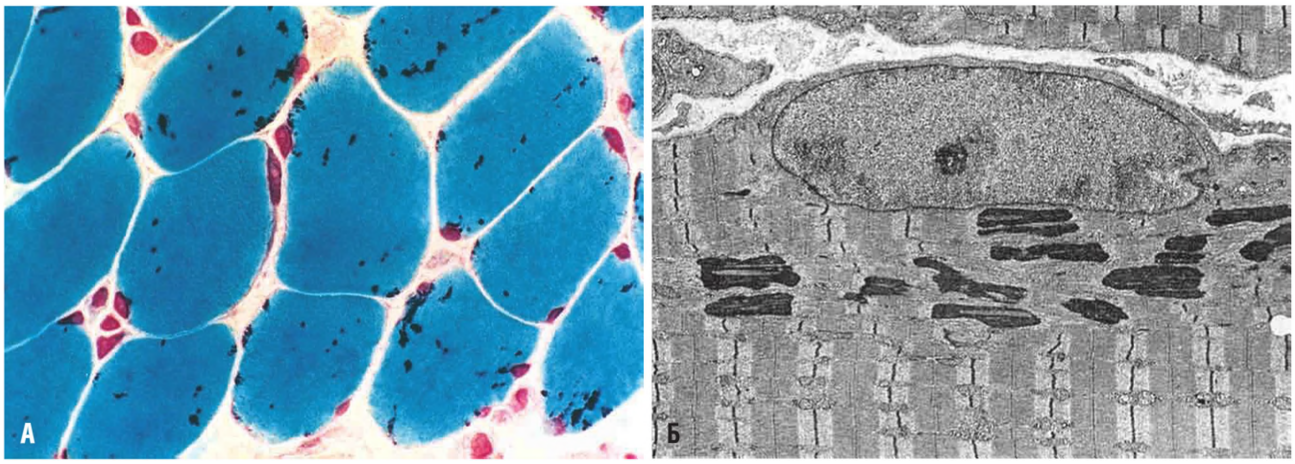


РИС. 27.11 **(А)** Немалиновая миопатия. Множество агрегатов интрацитоплазматических палочковидных частиц (темно-фиолетовый цвет), называемых немалиновыми тельцами. **(Б)** Электронная микрофотография субсарколемных немалиновых телец. Также вблизи ядра видны Z-полоски и саркомеры, формирующие типичную поперечную исчерченность скелетных мышц.

плексов кодируется в ядерном геноме. Мутации ядерных и митохондриальных генов вызывают развитие так называемой *митохондриальной миопатии* (*болезни окислительного фосфорилирования*) [40]. Заболевания, которые затрагивают митохондриальную ДНК, наследуются от матери, как только яйцеклетка отдает свои митохондрии эмбриону (*см.* главу 5). Частота мутаций митохондриальной ДНК сопоставима с таковой ядерной ДНК. Митохондриальные миопатии могут манифестировать в ранней молодости проксимальной мышечной слабостью, иногда с вовлечением мышц, участвующих в движении глазного яблока (*наружная офтальмоплегия*). Мышечная слабость может сопровождаться другими неврологическими симптомами, а также лактат-ацидозом и кардиомиопатией, поэтому эту группу заболеваний иногда называют *митохондриальными энцефаломиопатиями* (*см.* главу 28) [41].

Морфология. Наиболее постоянным патологическим признаком является наличие в скелетных мышцах скоплений митохондрий, что возможно выявить, только используя специальные методы исследования [42]. На ранней стадии заболевания скопления обнаруживаются под сарколеммой, а в тяжелой стадии они могут находиться и вне мышечного волокна. Присутствие скоплений митохондрий сочетается с изменениями миофибрилл, и контур мышечного волокна становится неравномерным в поперечном сечении (*рваные красные мышечные волокна*) (рис. 27.12А). При электронной микроскопии выявляется увеличение количества митохондрий различной формы. Некоторые из них содержат *специфические паракристаллиновые включения* (*см.* рис. 27.12Б) или имеют нарушенную структуру крист. С помощью гистохимического метода исследования установлено, что при некоторых митохондриальных миопатиях могут присутствовать цитохромоксидаза-негативные мышечные волокна.

Клинические признаки и генетика. Взаимосвязь между клиническим течением и генетическими нарушениями при митохондриальных миопатиях неоднозначна, однако четко определены 3 типа основных мутаций. К первому типу относят *точечные мутации*

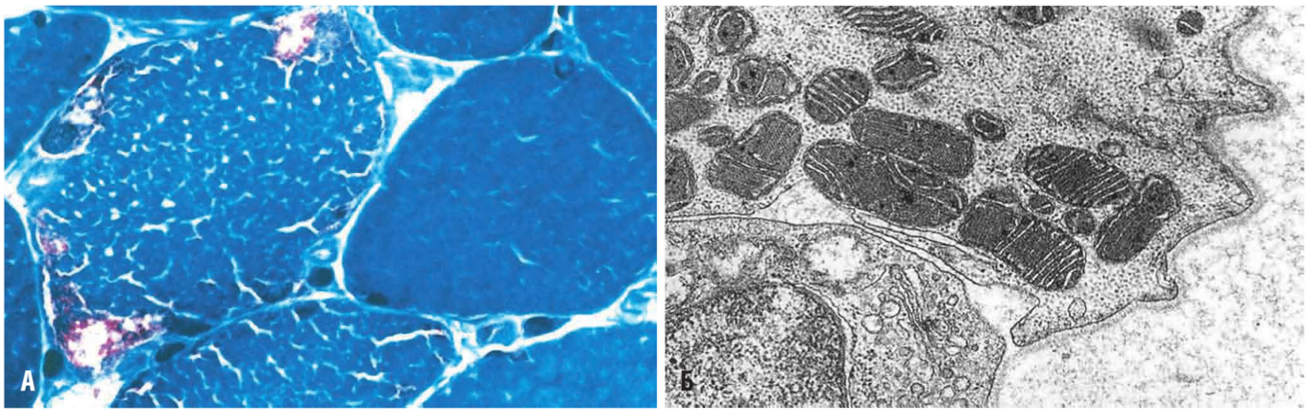


РИС. 27.12 **(А)** Митохондриальная миопатия. Беспорядочное расположение мышечных волокон со скоплениями митохондрий под сарколеммой, которые приобретают красный цвет при окрашивании по Гомори. **(Б)** Электронная микрофотография того же материала выявляет специфические паракристаллиновые включения.

митохондриальной ДНК. Ассоциированные с ними расстройства наследуются от матери. К ним относятся миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами, наследственная оптическая нейропатия Лебера и митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами. Как и при других заболеваниях, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, выраженность проявлений заболевания достаточно вариабельна из-за неравномерного распределения митохондриальной ДНК в пораженных клетках (*см.* главу 5). Второй тип мутаций вовлекает *гены, кодирующие ядерную ДНК*, и имеет аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования. С мутациями ядерной ДНК связаны некоторые случаи подострой некротизирующей энцефалопатии (*синдром Лея*), миоглобинурии при физической нагрузке и инфантильной кардиомиопатии, сцепленной с Х-хромосомой (*синдром Барта*). Третий тип мутаций связан с *делециями и дупликациями митохондриальной ДНК*. Примерами могут служить хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, характеризующаяся миопатией с выраженной слабостью глазодвигательных мышц, и синдром Кернса–Сейра, проявляющийся офтальмоплегией в сочетании с пигментной дегенерацией сетчатки и полной поперечной блокадой сердца.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

Выделено три группы воспалительных заболеваний скелетных мышц — *инфекционные*, *неинфекционные воспалительные* и *системные воспалительные* (поражают как скелетные мышцы, так и внутренние органы). Инфекционные заболевания скелетных мышц обсуждены в главе 8, системные воспалительные заболевания — в главе 6.

Неинфекционные воспалительные миопатии

Неинфекционные воспалительные миопатии являются гетерогенной группой заболеваний, которые имеют в основном иммунную этиологию и характеризуются повреждением и воспалением скелетных мышц. В эту группу заболеваний включены три относительно четко различимых заболевания: *дерматомиозит*, *полимиозит* и *миозит с включениями* [43]. Эти заболевания могут проявиться изолированной миопатией или быть одним из компонентов иммуноопосредованного системного заболевания, в частности системного склероза (*см.* главу 6).

Дерматомиозит. У пациентов с дерматомиозитом воспаление вовлекает кожу и скелетные мышцы. На коже появляется характерная сыпь, которой может предшествовать патологический процесс в мышцах (или оба процесса начинаются одновременно). Обычно наблюдается изменение цвета кожи верхнего века (сиреневый или фиолетовый цвет), что сочетается с периорбитальным отеком (рис. 27.13А). Проявления заболевания часто сопровождаются распространенными эритематозными высыпаниями (темно-красными пятнами) на пястно-фаланговых суставах, локтях и коленях (*папулы Гроттона*). *Мышечная слабость* нарастает медленно, имеет двухсторонний симметричный характер и часто сопровождается миалгией. Обычно первыми поражаются *проксимальные группы мышц*.

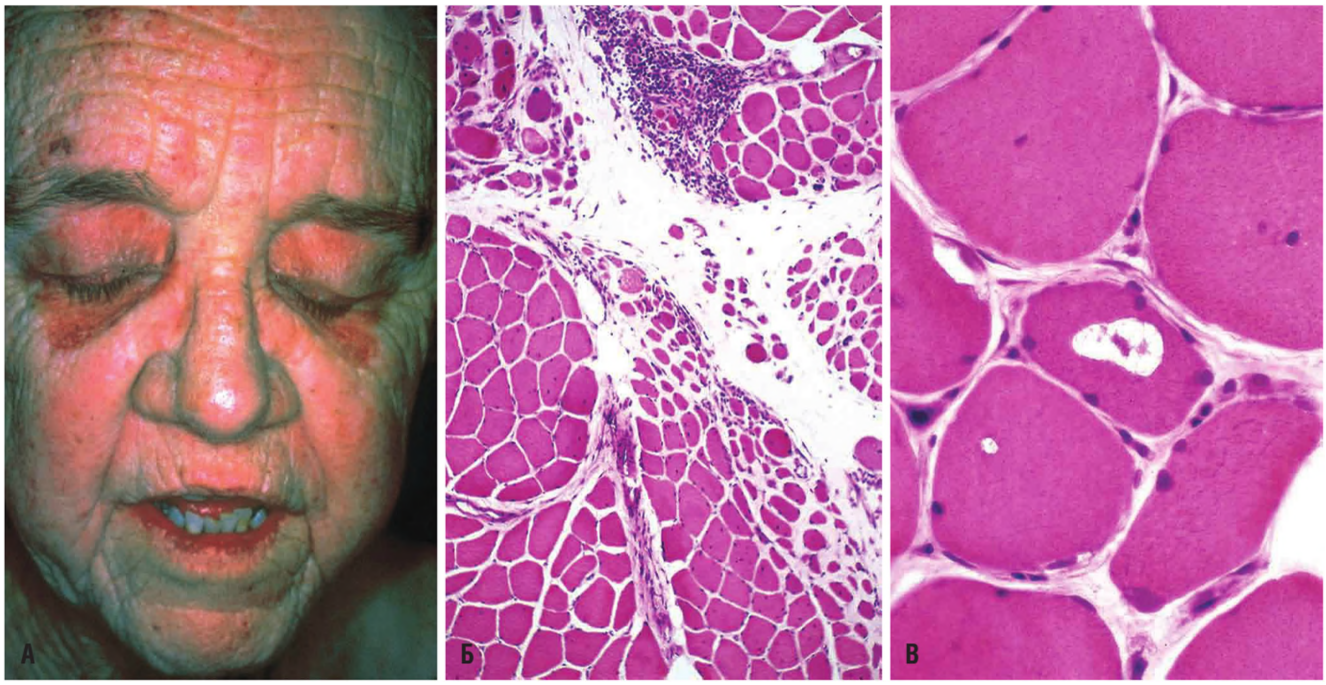


РИС. 27.13 **(А)** Дерматомиозит. Обратите внимание на гелиотропное окрашивание кожи век. **(Б)** Дерматомиозит. При гистологическом исследовании выявляются перифасцикулярная атрофия мышечных волокон и воспаление. **(В)** Миозит с включениями. Видны вакуоли в миоцитах [предоставлено Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Со временем такие простые действия, как вставание со стула или подъем по лестнице, становятся все более затруднительными. Мелкая моторика, которую обеспечивают дистальные мышцы конечностей, страдает на поздней стадии заболевания. У ≈ 35% пациентов в результате поражения мышц ротоглотки и пищевода развивается дисфагия. В некоторых случаях манифестация заболевания связана с симптомами интерстициального заболевания легких, васкулита и миокардита. По сравнению с контрольной популяцией взрослые с дерматомиозитом подвержены большему риску развития злокачественных опухолей внутренних органов. По данным различных исследований, 20–25% пациентов с дерматомиозитом имеют злокачественную опухоль [44].

Ювенильный дерматомиозит [45] манифестирует также характерной сыпью и мышечной слабостью, но чаще сопровождается болью в животе и поражением ЖКТ (язвенные поражения слизистых оболочек кишечника, кровотечения и перфорации, которые могут быть результатом ассоциированной с дерматомиозитом васкулопатии). Кальциноз у взрослых больных дерматомиозитом встречается не часто, но у пациентов с ювенильной формой наблюдается в ≈ 30% случаев.

Полимиозит. Эта воспалительная миопатия характеризуется симметричным поражением проксимальных мышц, как при дерматомиозите, но отличается от него отсутствием поражения кожи и наблюдается только у взрослых. При полимиозите также наблюдаются поражения сердца, легких и кровеносных сосудов.

Миозит с включениями. Заболевание манифестирует симптомами *поражения дистальных мышц*, особенно квадрицепса бедра и сгибателей запястья и пальцев рук [46]. Кроме того, мышечная слабость может быть *асимметричной*. Миозит с тельцами включений развивается незаметно и, как правило, поражает людей в возрасте старше 50 лет. Большинство случаев миозита с включениями являются спорадическим заболеванием, однако описаны и семейные случаи.

Этиология и патогенез. Причины воспалительных миопатий не установлены, но известно, что поражение тканей в основном связано с иммунными механизмами. Характерно поражение сосудов микроциркуляции. В мелких кровеносных сосудах обнаруживаются депозиты антител и компонентов системы комплемента, что соответствует очагам некроза миоцитов. В мышцах присутствуют Т-клетки CD4+ и В-клетки, но лимфоцитов в области повреждения мышечных волокон мало. Повреждение перимиофасцикулярных тканей свидетельствует о сосудистом патогенезе заболевания.

Предполагается, что полимиозит — это клеточно-опосредованное поражение миоцитов. Вблизи очагов повреждения мышечных волокон обнаруживаются скопления цитотоксических Т-клеток CD8+ и макрофагов, а в окружающих сохранных миоцитах выявляется повышенная экспрессия молекул HLA классов I и II. Как и при других иммуноопосредованных заболеваниях, в крови пациентов определяются антиядерные антитела в различных количествах (*см.* главу 6). Специализация этих антиядерных антител весьма разнообразна, но специфичными для воспалительных миопатий являются те, которые направлены против транспортных РНК-синтетаз [47].

Патогенез миозита с включениями не ясен. Как и при полимиозите, среди мышечных волокон обнаруживаются цитотоксические Т-клетки CD8+, но иммуносупрессивная терапия миозита с включениями не дает должного эффекта. Внутриклеточные депозиты белка β-амилоида, слои волокон β-амилоида и гиперфосфорилированный тау-белок (все они характерны для болезни Альцгеймера) привлекают внимание исследователей из-за их возможной связи с процессом старения организма. Формирование белковых депозитов может быть результатом аномального фолдинга белковых молекул. Обе наследственные формы миозита с включениями имеют сходную морфологию. Аутосомно-рецессивную форму вызывают мутации гена *GNE* (кодирует UDP-*N*-ацетилглюкозамин 2-эпимеразу/*N*-ацетилманнозаминкиназу), а аутосомно-доминантная форма вызвана мутациями гена, кодирующего тяжелую цепь миозина типа IIa [46, 48].

Морфология. Гистологические признаки воспалительных миозитов достаточно характерны.

Дерматомиозит. Воспалительный инфильтрат при дерматомиозите преимущественно локализуется вокруг кровеносных сосудов малого калибра и в перимизиальной соединительной ткани. Как правило, группы атрофированных мышечных волокон локализуются по периферии мышечного пучка (*перифасцикулярная атрофия*; *см.* рис. 27.13Б), что является достаточным признаком для диагностики заболевания даже в отсутствие признаков воспаления. Перифасцикулярная атрофия, скорее всего, обусловлена относительной недостаточностью перфузии по периферии мышечного пучка. Количественный анализ показывает значительное уменьшение внутримышечных капилляров, что является результатом повреждения сосудистого эндотелия и фиброза. Так же как и при полимиозите, могут наблюдаться некроз и регенерация обоих типов мышечных волокон.

Полимиозит. При этом состоянии воспалительные клетки обнаруживаются в эндомизии. Т-клетки CD8+ и другие лимфоциты окружают и инфильтрируют здоровые мышечные пучки. Наблюдаются некротизированные и регенерированные мышечные волокна по всему мышечному пучку, но перифасцикулярной атрофии, как при дерматомиозите, нет. Отсутствуют и признаки повреждения микрососудов.

Миозит с включениями. Диагностическим признаком миозита с включениями является наличие *вакуолей с ободком* (*см.* рис. 27.13В). Эти вакуоли расположены в миоцитах и имеют по своей периферии яркие базофильные гранулы. Вакуолизированные мышечные клетки также могут содержать депозиты амилоида, которые выявляются при окрашивании конго красным. При электронной микроскопии в цитоплазме и ядрах видны тубулярные и нитеобразные включения, состоящие из β-амилоида или гиперфосфорилированного тау-белка. Воспалительный инфильтрат располагается так же, как и при полимиозите.

Воспалительные миопатии диагностируют на основании клинических симптомов, результатов электромиографии, повышения уровня креатинкиназы в сы-

воротке крови и данных биопсии. Электромиография особенно информативна: наличие смешанных нейрогенных и миопатических нарушений свидетельствует о воспалительной миопатии. Повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови является следствием повреждения мышечных клеток. Для окончательного диагноза необходима биопсия мышцы. У взрослых и детей с дерматомиозитом и полимиозитом эффективным методом лечения является иммуносупрессивная терапия.

ТОКСИЧЕСКИЕ МИОПАТИИ

Тиреотоксическая миопатия

Тиреотоксическая миопатия — наиболее частая причина острой или хронической мышечной слабости проксимальных групп мышц, которая может предшествовать симптомам дисфункции щитовидной железы. Необходимо отличать *экзофтальм при тиреотоксикозе* от *экзофтальмической офтальмоплегии*, которая характеризуется одутловатостью век, отеком конъюнктивы и диплопией. При *гипотиреозе* могут присутствовать спазмы и боли в мышцах, заторможенность движений и рефлексов. Исследования выявляют атрофию мышечных волокон, увеличение количества ядер, агрегацию гликогена и, реже, скопления мукополисахаридов в соединительной ткани. При тиреотоксической миопатии отмечаются некроз и регенерация мышечных волокон, а также интерстициальный лимфоцитоз. При хронической форме заболевания отмечаются незначительная вариабельность диаметра мышечных волокон и их очаговая дегенерация, а также гипертрофия митохондрий. В тяжелых случаях происходит жировая инфильтрация мышц. *Экзофтальмическая офтальмоплегия* ограничена экстраокулярными мышцами, которые отечны и увеличены в размере.

Этаноловая миопатия

Злоупотребление алкоголем приводит к острому токсическому рабдомиолизу с миоглобинурией, последствием которой может стать почечная недостаточность. Пациенты сообщают об острой боли, которая может быть либо генерализованной, либо ограниченной отдельными группами мышц. У некоторых пациентов наблюдаются слабость проксимальных мышц и электрофизиологические признаки миопатии в сочетании с признаками алкогольной нейропатии. При гистологическом исследовании обнаруживаются отек миоцитов, некроз мышечных волокон, миофагоцитоз и признаки регенерации мышечных волокон (иногда и денервации).

Лекарственно-индуцированная миопатия

Слабость и атрофия проксимальных мышц могут быть результатом негативного воздействия глюкокортикостероидов на мышечную ткань при терапевтическом назначении этих препаратов — состояние, известное как *стероидная миопатия*.

Клинические проявления вариабельны и не зависят напрямую от дозы препарата или длительности терапии. Заболевание характеризуется атрофией мышечных волокон преимущественно типа 2. При тяжелой миопатии может наблюдаться бимодальное распределение мышечных волокон в связи с тем, что волокна типа 1 имеют практически нормальные размеры, а волокна типа 2 в значительной степени атрофированы. При электронной микроскопии выявляются расширение саркоплазматического ретикулума и утолщение базальной мембраны.

Хлорохин (Делагил), используемый для лечения малярии и при других патологических состояниях, может приводить к развитию проксимальной миопатии. Наиболее характерный признак — наличие внутри миоцитов вакуолей двух типов: (1) аутофагических мембраносвязанных вакуолей, содержащих фрагменты мембраны миоцитов; (2) телец неправильной формы, имеющих короткие искривленные мембранные структуры с перемежающимися темными и светлыми зонами. Вакуоли можно наблюдать практически в 50% миоцитов типа 1. По мере прогрессирования заболевания может развиться некроз мышечных клеток. Подобные включения вакуолей можно наблюдать и у пациентов, которым назначена терапия гидрохлорохилом (Плаквенилом).

В США для снижения уровня холестерина в крови и связанного с ним риска инфаркта миокарда и инсульта широко используют препараты группы *статинов* (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Наиболее частым осложнением этой терапии является развитие миопатии (*статин-индуцированная миопатия*) [49]. Частота этого осложнения составляет 1,5% и не зависит от терапевтической дозы препарата, кумулятивной дозы или вида препарата. На основании характеристик метаболизма статинов можно спрогнозировать их фармакогенетические взаимодействия, что может помочь выявлению пациентов, находящихся в группе риска развития статин-индуцированной миопатии.

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Миастения гравис

Миастения гравис является заболеванием мышечной ткани, обусловленным иммуноопосредованной утратой рецепторов ацетилхолина. Распространенность заболевания составляет ≈ 30 случаев на 100 тыс. человек [50]. Манифестация заболевания до возраста 40 лет чаще наблюдается у женщин, в более старшем возрасте миастения гравис развивается с равной частотой среди мужчин и женщин.

У 65% пациентов с миастенией гравис обнаруживается гиперплазия тимуса, а в 15% — тимома. Анализ нервно-мышечной передачи при миастении гравис показывает снижение количества мышечных рецепторов ацетилхолина и наличие антител к ним. Заболевание может передаваться от человека животным через эти антитела в сыворотке крови, что подтверждает аутоиммунную природу заболевания.

Патогенез. В большинстве случаев наличие аутоантител к рецепторам ацетилхолина приводит к потере функциональных рецепторов ацетилхолина в области нервно-мышечного синапса путем: (1) связывания си-

стемы комплемента и прямого повреждения постсинаптической мембраны; (2) усиления интернализации и деградации рецепторов ацетилхолина; (3) ингибирования связывания ацетилхолина. При электрофизиологическом исследовании отмечается снижение двигательного ответа при повторной стимуляции в условиях нормальной нервной проводимости. Чувствительность и вегетативные функции при этом заболевании не нарушены. Несмотря на очевидность участия антител к рецепторам ацетилхолина в развитии заболевания, не существует прямой связи с титрами антител и выраженностью симптомов. В свете иммуноопосредованной этиологии заболевания интересен тот факт, что у пациентов с миастенией гравис часто наблюдаются аномалии тимуса, однако механизм взаимосвязи между нарушением функции тимуса и аутоиммунитетом не выяснен. Независимо от патологии тимуса, при его резекции состояние пациентов улучшается.

Морфология. При световой микроскопии никаких изменений в биопсийных препаратах мышечной ткани не обнаруживается, лишь в тяжелых случаях выявляется атрофия мышечных волокон типа 2. При электронной микроскопии видны изменения структуры постсинаптической мембраны и утрата рецепторов ацетилхолина в области синапсов. В области постсинаптической мембраны можно также обнаружить иммунные комплексы и мембраноатакующий комплекс.

Клинические признаки. Обычно заболевание манифестирует слабостью экстраокулярных мышц. Пациенты обращаются к офтальмологу по поводу опущения век (*птоза*) и двоения (*диплопии*). Начальные симптомы мышечной слабости могут стать генерализованными. Выраженность слабости мышц может варьировать в различные периоды времени (дни, часы и даже минуты). Состояние может обостряться на фоне сопутствующих заболеваний. Пациенты ощущают улучшение состояния после приема антихолинергических препаратов (клинические испытания их еще продолжаются). Ранее основной причиной летальности была дыхательная недостаточность. В настоящее время 5-летняя выживаемость составляет 95%, что связано с улучшением методов терапии и респираторной поддержки. Наибольшую эффективность имеют антихолинергические препараты и преднизолон, хорошие результаты дают плазмаферез и тимэктомия (при патологии тимуса) [50].

Синдром Ламберта–Итона

Как правило, синдром Ламберта–Итона является компонентом паранеопластического синдрома на фоне мелкоклеточной карциномы легкого (60%), но может быть самостоятельным заболеванием. Симптомами являются проксимальная мышечная слабость и вегетативные нарушения. В отличие от миастении гравис состояние после приема антихолинергических препаратов не улучшается. Электрофизиологическое исследование выявляет усиление нервно-мышечной передачи при повторении стимуляции. По этому признаку и отличают синдром Ламберта–Итона от миастении гравис.

Содержание антихолинэстеразы в синаптических пузырьках нервно-мышечного соединения находится в норме, и постсинаптическая мембрана чувствительна к антихолинэстеразе. Однако в ответ на каждый пресинаптический потенциал действия высвобождается все меньшее количество антихолинэстеразы. У некоторых больных выявляют антитела, которые распознают пресинаптические потенциал-зависимые кальциевые каналы PQ-типа. Заболевание также может передаваться от человека животным через эти антитела в сыворотке крови.

ОПУХОЛИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Опухоли скелетных мышц обсуждены в главе 26.

ЛИТЕРАТУРА

1. Navarro X et al.: Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Prog Neurobiol 82:163, 2007.
2. Chen Z-L et al.: Peripheral regeneration. Annu Rev Neurosci 30:209, 2007.
3. Raivich G, Makwana M: The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. Brain Res Rev 53:287, 2007.
4. Chen C-J et al.: Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair. Exp Neurol 204:443, 2007.
5. Chio A et al.: Guillain–Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. Neurology 60:1146, 2003.
6. Hartung H-P et al.: Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain–Barré syndrome. Curr Opin Neurol 15:571, 2002.
7. French CSG: Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 79:115, 2008.
8. Rentzos M et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6-year retrospective clinical study of a hospital-based population. J Clin Neurosci 14:229, 2007.
9. de Freitas MRG: Infectious neuropathy. Curr Opin Neurol 20:548, 2007.
10. Piradov MA et al.: Diphtheritic polyneuropathy: clinical analysis of severe forms. Arch Neurol 58:1438, 2001.
11. Weinberg JM: Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. J Am Acad Dermatol 57:S130, 2007.
12. Klein CJ: The inherited neuropathies. Neurol Clin 25:173, 2007.
13. Suter U, Scherer SS: Disease mechanisms in inherited neuropathies. Nat Rev Neurosci 4:714, 2003.
14. Nave K-A et al.: Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies — from basic to clinical research. Nat Clin Pract Neurol 3:453, 2007.
15. Zhao C et al.: Charcot–Marie–Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. Cell 105:587, 2001. Erratum in: Cell 106:127, 2001.
16. Szigeti K et al.: Molecular diagnostics of Charcot–Marie–Tooth disease and related peripheral neuropathies. Neuromolecular Med 8:243, 2006.
17. Said G: Diabetic neuropathy — a review. Nat Clin Pract Neurol 3:331, 2007.
18. Zochodne DW: Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. Muscle Nerve 36:144, 2007.
19. Krishnan AV, Kiernan MC: Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. Muscle Nerve 35:273, 2007.
20. Koike H, Sobue G: Alcoholic neuropathy. Curr Opin Neurol 19:481, 2006.
21. Rudnicki SA, Dalmau J: Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol 18:598, 2005.
22. Aguirre-Cruz L et al.: Clinical relevance of non-neuronal autoantibodies in patients with anti-Hu or anti-Yo paraneoplastic diseases. J Neuro-Oncol 71:39, 2005.

23. Steck AJ et al.: Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. Curr Opin Neurol 19:458, 2006.
24. London Z, Albers JW: Toxic neuropathies associated with pharmaceutic and industrial agents. Neurol Clin 25:257, 2007.
25. Bland JDP: Carpal tunnel syndrome [see comment]. BMJ 335:343, 2007.
26. Lunn MR, Wang CH: Spinal muscular atrophy. Lancet 371:2120, 2008.
27. McNally EM: New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. Annu Rev Med 58:75, 2007.
28. Ervasti JM: Dystrophin, its interactions with other proteins, and implications for muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta 1772:108, 2007.
29. Rodino-Klapac LR et al.: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: expectations and challenges. Arch Neurol 64:1236, 2007.
30. van Deutekom JC et al.: Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051 [see comment]. N Engl J Med 357:2677, 2007.
31. Bonnemann CG: Limb-girdle muscular dystrophy in childhood. Pediatr Ann 34:569, 2005.
32. Guglieri M et al.: Molecular etiopathogenesis of limb girdle muscular and congenital muscular dystrophies: boundaries and contiguities. Clin Chim Acta 361:54, 2005.
33. Schara U, Schoser BGH: Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. Semin Pediatr Neurol 13:71, 2006.
34. Vicart S et al.: Human skeletal muscle sodium channelopathies. Neurol Sci 26:194, 2005.
35. Brandom BW: The genetics of malignant hyperthermia. Anesthesiol Clin North America 23:615, 2005.
36. Bruno C, Minetti C: Congenital myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep 4:68, 2004.
37. Di Mauro S: Muscle glycogenoses: an overview. Acta Myol 26:35, 2007.
38. Wieser T et al.: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. Neurology 60:1351, 2003.
39. Vladutiu GD, Slonim AE: Combined biochemical and molecular diagnosis in blood of a common lipid myopathy. Muscle Nerve 23:1773, 2000.
40. DiMauro S, Gurgel-Giannetti J: The expanding phenotype of mitochondrial myopathy. Curr Opin Neurol 18:538, 2005.
41. DiMauro S, Hirano M: Mitochondrial encephalomyopathies: an update. Neuromuscul Disord 15:276, 2005.
42. Sarnat HB, Marin-Garcia J: Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. Can J Neurol Sci 32:152, 2005.
43. Dalakas MC: Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. Nat Clin Pract Rheumatol 2:219, 2006. Erratum in: Nat Clin Pract Rheumatol 2:398, 2006.
44. Callen JP, Wortmann RL: Dermatomyositis. Clin Dermatol 24:363, 2006.
45. Griffin TA, Reed AM: Pathogenesis of myositis in children. Curr Opin Rheumatol 19:487, 2007.
46. Askanas V, Engel WK: Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. Curr Opin Rheumatol 19:550, 2007.
47. Mimori T et al.: Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. Curr Opin Rheumatol 19:523, 2007.
48. Needham M et al.: Genetics of inclusion-body myositis. Muscle Nerve 35:549, 2007.
49. Antons KA et al.: Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med 119:400, 2006.
50. Conti-Fine BM et al.: Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest 116:2843, 2006.

28

Центральная нервная система

Патология клеток центральной нервной системы 1440
Отек головного мозга, гидроцефалия, повышение внутричерепного давления и дислокация головного мозга 1442
Мальформации и пороки развития 1444
Повреждение головного мозга в перинатальном периоде 1446
Травматические повреждения 1447
Цереброваскулярные заболевания 1451
Инфекции 1460
Трансмиссивные губкообразные энцефалопатии 1470
Демиелинизирующие заболевания 1473
Нейродегенеративные заболевания 1476
Генетические метаболические заболевания 1489
Токсические поражения и приобретенные метаболические заболевания 1493
Опухоли 1495

Главной функциональной единицей ЦНС является нейрон. Из всех клеток организма человека только нейроны обладают уникальной способностью получать, хранить и передавать информацию. Нейроны в разных отделах нервной системы имеют различные характеристики, задачи и функции, отличаются распределением межклеточных контактов, видами нейромедиаторов, метаболическими потребностями и уровнями биоэлектрической активности в конкретный момент времени. Так, нейроны, не обязательно локализованные в одном участке мозга, но относящиеся к одному классу, могут обладать *выборочной уязвимостью* к различным воздействиям, поскольку имеют схожие свойства. Поскольку большинство зрелых нейронов не способны к делению клеток, то разрушение даже малого количества узкоспециализированных нейронов, необходимых для реализации определенной функции, может привести к неврологическому дефициту.

Популяции стволовых клеток в ткани головного мозга могут представлять собой потенциальный механизм восстановления утраченных нейронов после повреждений [1]. Поражение ЦНС наблюдается при специфических неврологических заболеваниях и часто обусловлено некрозом (инсультом, например при инфекции или ишемии), который развивается по совершенно особым механизмам, не присущим другим тканям [2, 3].

Патология клеток центральной нервной системы

Реакции нейронов на повреждение. Структура и размеры нейронов широко варьируют как в нервной системе в целом, так и в рамках отдельно взятого участка головного мозга. Структурная специализация нейронов, обусловленная выполняемой ими функцией, также включает особенности синаптической передачи импульсов и различия в строении дендритов и аксонов.

Вместе с клетками других тканей нейроны используют механизмы реагирования на повреждение, в т.ч. апоптоз. Апоптоз нейронов имеет важное значение для регуляции количества нервных клеток. Кроме того, апоптоз играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, включая нейродегенеративные. Основные типы реакции нейронов на повреждение:

- *острое повреждение нейронов* (появление *«красных нейронов»*). Происходит при острых гипоксических и ишемических поражениях ЦНС либо по другим причинам, вызывающим инсульт, и проявляется гибелью клеток путем некроза или апоптоза (*см.* рис. 28.13Б). «Красные нейроны» выявляются при окрашивании гематоксилином и эозином через 12–24 час после необратимого ишемического и/или гипоксического повреждения. Морфологические признаки: сморщивание клеток, кариопикноз, исчезновение ядрышек и субстанции Ниссля и выраженная эозинофилия цитоплазмы;
- *подострое и хроническое повреждение нейронов* (*дегенерация*). Это гибель клеток в результате патологического процесса, прогрессирующего в течение определенного времени, что характерно для некоторых неврологических заболеваний, например бокового амиотрофического склероза. Гистопатологические признаки: уменьшение количества клеток (часто избирательно затрагивающее функционально связанные группы нейронов) и реактивный глиоз. На ранней стадии болезни уменьшение количества клеток выявить трудно, маркером патологического процесса являются реактивные изменения глиальных клеток. При подостром и хроническом повреждении гибель нейронов происходит путем апоптоза. *Транссинаптическая нейрональная дегенерация* наблюдается при деструктивном процессе, прерывающем большинство афферентных путей данной группы нейронов;
- *аксональная реакция*. Это изменения в теле нейрона, направленные на регенерацию аксона. Наиболее ярким примером является восстановление нейронов передних рогов спинного мозга после серьезного повреждения или пересечения их двигательных аксонов. Отмечаются интенсивный синтез белков и прорастание аксонов. Тела нейронов становятся крупными и округляются, ядра смещаются к периферии, ядрышки увеличиваются в размере, а субстанция Ниссля смещается от центра клетки к периферии (*центральный хроматолиз*);
- *нейрональные нарушения*. Могут быть связаны с широким спектром повреждений органелл и цитоскелета. Нейрональные включения могут отражать процессы старения организма, когда в цитоплазме нейронов образуются скопления сложных липидов (липофусцин), белков либо углеводов. Аномальное отложение сложных липидов и других веществ в цитоплазме также наблюдается при генетически обусловленных метаболических заболеваниях, которые приводят к накоплению субстратов или промежуточных продуктов (*см.* главу 5). Вирусные инфекции являются причиной формирования аномальных внутриядерных включений (например, телец Коудри при герпетической инфекции) и цитоплазматических включений (например, телец Бабеша–Негри при бешенстве) либо внутриядерных и цитоплазматических включений (как при инфекции, вызванной цитомегаловирусом);
- *интрацитоплазматические включения*, например сеть нейрофибрилл при болезни Альцгеймера или тельца Леви при болезни Паркинсона. Отмечаются на фоне некоторых нейродегенеративных заболеваний ЦНС. При других заболеваниях происходит аномальная вакуолизация тел нейронов и их отростков в нейропиле (при болезни Крейтцфельда–Якоба). Эти крайне устойчивые к деградации агрегаты содержат белки с измененной трехмерной структурой, что может быть результатом мутаций, влияющих на свертывание

белка, убиквитирование и внутриклеточную транспортировку (*см.* главу 1). Такие состояния относят к *протеинопатиям*. Все больше фактов свидетельствуют в пользу того, что агрегаты возникают скорее не вследствие повреждения самих клеток, а из-за небольших мультимерных белков (олигомеров), которые являются ключевыми медиаторами повреждения [4].

Реакции астроцитов на повреждение. Своим названием астроциты обязаны звездчатой форме: от тел этих клеток отходят ветвящиеся мультиполярные отростки, содержащие глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), который является специфическим промежуточным филаментом (рис. 28.1). Астроциты выполняют функцию метаболических буферов и осуществляют детоксикацию ткани головного мозга. Кроме того, посредством отростков, окружающих капилляры в субпиальном и субэпендимальном слоях, астроциты принимают участие в формировании гематоэнцефалического барьера, ограничивающего обмен макромолекулами между кровью, ликвором и тканью головного мозга. *Глиоз* (или *астроглиоз*) — это гипертрофия и гиперплазия астроцитов. Глиоз является наиболее важным гистопатологическим маркером повреждения ЦНС независимо от этиологии. Характерно, что ядра астроцитов, обычно имеющие округлую или овальную форму (диаметр 10 мкм), с равномерно распределенным бледным хроматином, становятся крупными и в структуре ядра появляются везикулы и четко выраженные ядрышки. Скудная цитоплазма приобретает ярко-розовый цвет и неравномерной полосой окружает эксцентрически расположенное ядро, от которого отходят многочисленные утолщенные ветвящиеся отростки. Такие клетки называют *гемистоцитарными астроцитами*.

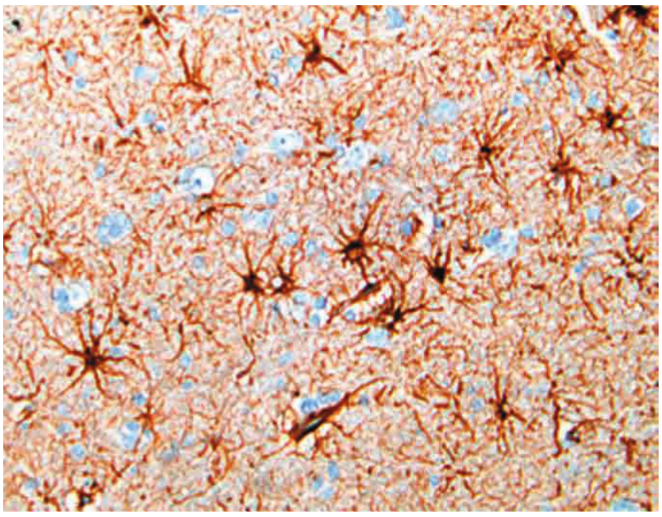


РИС. 28.1 Астроциты и их отростки. При иммуногистохимической реакции на глиальный фибриллярный кислый белок наблюдается окрашивание цитоплазмы и отростков в коричневый цвет.

Астроциты реагируют на непосредственное повреждение набуханием цитоплазмы. Это явление характерно для острых состояний, приводящих к нарушению функционирования АТФ-зависимых ионных каналов, — гипоксии, гипогликемии и токсических поражений. *Астроциты Альцгеймера типа II* — это клетки серого вещества с цитоплазмой, превышающей обычный объем в 2–3 раза, бледно прокрашивающимся на гистологических срезах центральным хроматином, внутриядерными включениями гликогена и ярко очерченной ядерной мембраной и ядрышком. Данное название клеток нельзя считать корректным, поскольку такие клетки, как правило, определяются не только при болезни Альцгеймера, но и при длительной гипераммониемии, сопровождающей хронические заболевания печени, болезни Вильсона или наследственных метаболических нарушениях цикла мочевины.

Сами астроциты не избавлены от процессов, которые вызывают формирование цитоплазматических включений. *Волокна Розенталя* представляют собой толстые, удлиненные, ярко эозинофильные образования неправильной формы в отростках астроцитов. Эти волокна образованы двумя белками теплового шока — αB-кристаллином и Hsp27, а также убиквитином. Волокна Розенталя обычно обнаруживаются в участках длительно существующего глиоза, их присутствие также характерно для одной из глиальных опухолей — пилоцитарной астроцитомы.

При *болезни Александера* — лейкодистрофии, связанной с мутациями гена *GFAP*, — многочисленные волокна Розенталя определяются в перивентрикулярных, периваскулярных и субпиальных зонах. Чаще всего наблюдается формирование *амилоидных* или *полиглюкозановых телец*, которые представляют собой округлые, слабо базофильные и PAS-положительные концентрические слоистые структуры от 5 до 50 мкм в диаметре, расположенные на концах отростков астроцитов, особенно в субпиальной и периваскулярной зонах. Полиглюкозановые тельца состоят преимущественно из гликозаминогликановых полимеров, но в формировании телец также участвуют белки теплового шока и убиквитин. Количество полиглюкозановых телец увеличивается с возрастом, их наличие отражает происходящие в астроцитах дегенеративные процессы. *Тельца Лафоры*, которые обнаруживают в цитоплазме нейронов (а также гепатоцитов, миоцитов и других клеток) при миоклонической эпилепсии (миоклонической эпилепсии Лафора), имеют схожие с амилоидными тельцами структуру и биохимический состав.

Реакции других глиальных клеток на повреждение. В отличие от астроцитов олигодендроциты и эпендимоциты не столь активно задействованы в реакциях нервной ткани на повреждение, и спектр их реакций гораздо у́же. Отростки олигодендроцитов оборачиваются вокруг аксонов и синтезируют миелин. Каждый олигодендроцит «снабжает» миелиновой оболочкой множество аксонов. Повреждение и гибель олигодендроцитов путем апоптоза происходят при приобретенных демиелинизирующих заболеваниях и лейкодистрофиях. При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в ядрах олигодендроцитов могут

появляться вирусные включения. *Глиальные цитоплазматические включения*, состоящие преимущественно из α-синуклеина, обнаруживаются в олигодендроцитах при множественной системной атрофии.

У *эпендимоцитов* (клеток реснитчатого цилиндрического эпителия, выстилающего стенки желудочков) нет специфических реакций на повреждение. При воспалительных процессах или выраженной дилатации системы желудочков наблюдаются нарушение непрерывности эпендимальной выстилки и пролиферация субэпендимальных астроцитов, в результате формируются небольшие неровности на поверхности стенок желудочков (*эпендимальные грануляции*). Определенные инфекционные агенты, особенно цитомегаловирус, могут вызывать обширное повреждение эпендимы с образованием в эпендимоцитах вирусных включений.

Реакции микроглиальных клеток на повреждение. Микроглиальные клетки имеют мезодермальное происхождение и выполняют роль местной макрофагальной системы в ЦНС. Плазматическая мембрана микроглиальных клеток содержит такие же поверхностные маркеры, что и периферические моноциты и макрофаги, — CR3 и CD68. Реакция микроглиальных клеток на повреждение может протекать по нескольким механизмам: (1) пролиферация; (2) удлинение ядер (*палочковидные клетки*), как при нейросифилисе; (3) формирование агрегатов вокруг мелких очагов некроза (*микроглиальные узелки*); (4) скопление микроглиальных клеток вокруг тел погибающих нейронов (*нейронофагия*). Помимо микроглиальных фагоцитов, главными фагоцитирующими клетками в очагах воспаления являются макрофаги, приносимые с кровотоком.

Отек головного мозга, гидроцефалия, повышение внутричерепного давления и дислокация головного мозга

Головной и спинной мозг надежно защищены костями черепа, позвонками и твердой мозговой оболочкой. Причиной повышения внутричерепного давления являются диффузный отек ткани мозга, увеличение объема ликвора (*гидроцефалия*) и объемные новообразования. В зависимости от уровня внутричерепного давления, скорости его увеличения и этиологии последствия варьируют от умеренных неврологических нарушений до летального исхода.

ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Возможны два основных типа отека головного мозга (точнее, отека паренхимы мозга):

- *вазогенный отек*. Обусловлен нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и повышением проницаемости сосудистой стенки, в результате жидкость перемещается из сосудистого русла в межклеточное пространство ткани головного мозга. Отсутствие лимфатических сосудов в ткани головного мозга существенно затрудняет резорбцию избыточного объема внеклеточной жидкости. Вазогенный отек может быть локальным (например, вокруг очага воспаления или опухоли) или генерализованным;
- *цитотоксический отек*. Это увеличение объема внутриклеточной жидкости вследствие повреждения мембран нейронов, глиальных клеток или эндотелия и характерен для обширного гипоксического или ишемического повреждения либо метаболических нарушений.

В развитии генерализованного отека головного мозга принимают участие вазогенный и цитотоксический механизмы.

Интерстициальный отек — это отек вещества головного мозга вокруг боковых желудочков. Возникает из-за повышения гидростатического давления в желудочках, при этом жидкость перемещается через эпендимальную выстилку в перивентрикулярное белое вещество. При генерализованном отеке головного мозга извилины сглажены, полости желудочков сдавлены, а глубина борозд уменьшается. Дальнейшее расширение мозговой ткани может привести к дислокации головного мозга.

ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Сосудистые сплетения желудочков вырабатывают ликвор, который в норме циркулирует по системе желудочков, а затем выходит в большую цистерну на уровне каудальных отделов ствола головного мозга через отверстия Люшка и Мажанди. В субарахноидальных пространствах ликвор омывает поверхность больших полушарий и абсорбируется в пахионовых грануляциях. *Гидроцефалия* возникает вследствие увеличения объема ликвора в системе желудочков (рис. 28.2), как правило, в результате нарушения оттока и резорбции ликвора. Гиперпродукция ликвора редко становится гидроцефалии (например, она возникает при опухолях сосудистого сплетения). Увеличение объема ликвора в

РИС. 28.2 Гидроцефалия. На уровне середины таламуса видны резко расширенные боковые желудочки (фронтальный срез).

желудочках приводит к их расширению и повышению внутричерепного давления.

Если гидроцефалия развивается в раннем детском возрасте до формирования швов черепа, то голова ребенка увеличивается непропорционально его росту. Гидроцефалия, возникающая в более позднем возрасте, приводит к дилатации системы желудочков и увеличению внутричерепного давления без изменения размера головы. Если при увеличении объема ликвора расширяется только часть ликворных пространств, как, например, при опухолях третьего желудочка, то такую гидроцефалию называют *несообщающейся*. При *сообщающейся* гидроцефалии происходит дилатация всей системы желудочков. Термином «викарная гидроцефалия» (или *заместительная гидроцефалия*) называют компенсаторное расширение ликворных пространств вследствие уменьшения объема паренхимы головного мозга.

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДИСЛОКАЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Когда объем головного мозга превышает допустимые пределы, ограниченные безопасными пределами для сдавления вен и перемещения ликвора в позвоночный канал, внутричерепное давление увеличивается. Большинство таких ситуаций обусловлены масс-эффектом (сдавление окружающих структур любым объемным образованием. — *Прим. научн. ред. перев.*) — *диффузным*, например при генерализованном отеке головного мозга, или *фокальным*, как при опухолях, абсцессах или кровоизлияниях. Повышение внутричерепного давления приводит к снижению перфузии ткани головного мозга, что, в свою очередь, усиливает отек головного мозга. Поскольку полость черепа разделена жесткими дупликатурами твердой мозговой оболочки (серпом мозга и наметом мозжечка), локальное расширение ткани головного мозга может привести к смещению головного мозга относительно этих структур. Если смещение достаточно велико, то возникает *синдром вклинения* (рис. 28.3):

- *вклинение поясной извилины под край серпа мозга* (*субфалькс*ное) происходит при односторонней или асимметричной дислокации полушария головного мозга, в результате поясная извилина ущемляется под свободным краем большого серповидного отростка. Это может привести к сдавлению ветвей передней мозговой артерии;
- *височно-тенториальное вклинение* развивается при дислокации медиальных отделов височной доли в отверстие намета мозжечка. Характерно ущемление глазодвигательного нерва, что проявляется ипсилатеральным мидриазом и офтальмопарезом. Также может сдавливаться задняя мозговая артерия, в результате развивается ишемия соответствующего отдела полушария головного мозга, включая первичную зрительную кору. При продолжающемся вклинении может произойти сдавление контралатеральной ножки головного мозга, и разовьется ипсилатеральный гемипарез (*синдром ножки головного мозга Кернохана*). Нарастающее сдавление ствола мозга приводит к кровоизлияниям в среднем мозге и в области моста — так называемым *кровоизлияниям Дюре* (вторичным стволовым кровоизлияниям) (рис. 28.4). Эти линейные и волнистые очаги, как правило, обнаруживаются по средней линии и

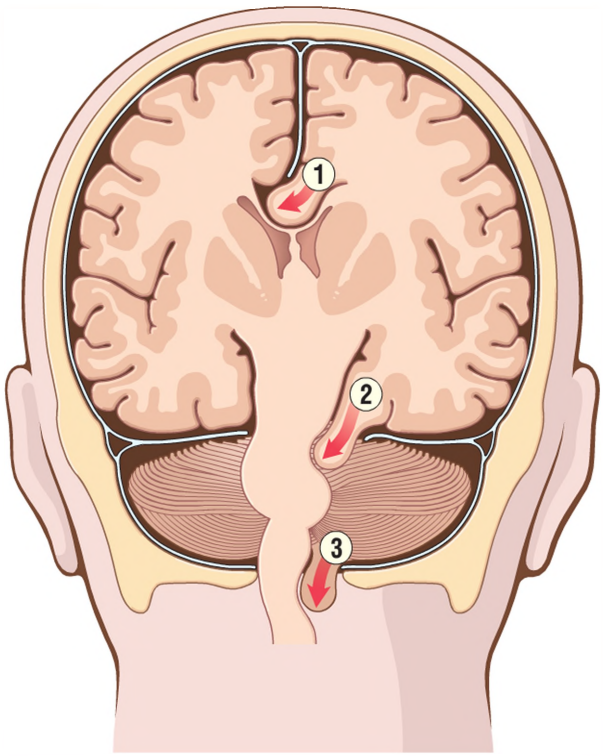


РИС. 28.3 Основные виды дислокации головного мозга: вклинение поясной извилины под край серпа мозга (1), височно-тенториальное вклинение (2) и вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие (3).

РИС. 28.4 Кровоизлияние Дюре в области ствола мозга на уровне соединения моста и среднего мозга.

парамедиально. Считается, что причиной кровоизлияний Дюре является деформация или разрыв перфорирующих сосудов ствола мозга;

- *вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие* является жизнеугрожающим состоянием, поскольку сопровождается сдавлением на уровне продолговатого мозга вместе с находящимися в нем жизненно важными центрами регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Мальформации и пороки развития

Этиология и патогенез большинства аномалий развития ЦНС неизвестны, однако считается, что они формируются как в результате генетических нарушений, так и под воздействием факторов окружающей среды. Обнаруживают все больше взаимосвязей между аберрациями сигнальных молекул и мутациями гомеотических генов, которые контролируют морфогенез частей тела и мальформаций ЦНС. Тератогенным действием также обладают многие токсические соединения и инфекционные агенты [5].

НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

Нарушение замыкания нервной трубки в каком-либо отделе либо расхождение ее краев после замыкания может привести к одной или нескольким мальформациям [6]. Все они характеризуются локальным нарушением развития нервной ткани, мозговых оболочек и покрывающих их костей и мягких тканей. *Энцефалоцеле* — это выпячивание аномально сформированной ткани головного мозга через дефект черепа. Наиболее часто происходит в затылочной области или в задней черепной ямке.

Дефекты формирования нервной трубки в совокупности составляют большинство аномалий развития ЦНС. Наиболее распространенная локализация этих дефектов — спинной мозг. Такие дефекты обусловлены нарушением замыкания каудального отдела нервной трубки или расхождением ее краев после сращения.

Спинальный дизрафизм может протекать бессимптомно либо быть тяжелым пороком развития, при котором пораженный сегмент спинного мозга уплощен и имеет нарушенную структуру, а мозговые оболочки на этом уровне образуют выпячивание. *Миеломенингоцеле* (или *менингомиелоцеле*) — это выпячивание нервной ткани спинного мозга через дефект в позвоночном столбе (термин «менингоцеле» относится к выпячиванию только оболочек спинного мозга). Миеломенингоцеле наиболее часто формируется в пояснично-крестцовой области, а клинические проявления включают нарушения движений и чувствительности, расстройства контроля функции тазовых органов, а также местное воспаление в результате проникновения инфекции через истонченную кожу.

Частота дефектов формирования нервной трубки в разных этнических группах варьирует. Причиной этих пороков развития являются генетические факторы и воздействия окружающей среды. Установлена высокая конкордантность у однояйцевых близнецов. Частота возникновения таких дефектов у плода во время последующих беременностях составляет 4–5%. Фактором риска является дефицит фолиевой кислоты в первые недели гестации. Различия в частоте дефектов формирования нервной трубки также обусловлены полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты. Ее дефицит может влиять на деление клеток в критические периоды эмбриогенеза, во время которых происходит замыкание нервной трубки. Пренатальная диагностика базируется на использовании методов визуализации и скрининговом исследовании уровня α-фетопротеина в крови беременных.

Анэнцефалия — это порок развития переднего конца нервной трубки, когда у плода полностью отсутствуют головной мозг и свод черепа. Развитие переднего мозга прерывается приблизительно на 28-й день гестации, и недоразвитая ткань сохраняется в виде уплощенного участка неразвитой мозговой ткани с фрагментами эпендимы, сосудистого сплетения и клеток менинготелия. Степень развития структур задней черепной ямки зависит от протяженности дефекта черепа. Нисходящие проводящие пути, эмбриогенетически связанные с неразвившимися структурами головного мозга, также отсутствуют.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА

Объем головного мозга может быть аномально большим (*мегалэнцефалия*) или малым (*микроэнцефалия*). Микроэнцефалия встречается чаще. Причинами ее могут быть хромосомные аномалии, злоупотребление алкоголем матерью во время беременности и внутриутробная ВИЧ-инфекция (ВИЧ-1). Считается, что в основе микроэнцефалии лежит снижение количества нейронов, мигрирующих в неокортекс, что приводит к недоразвитию коры (с малым количеством извилин). Это было подтверждено в экспериментах на мышах. Пул пролиферирующих клеток-предшественников в развивающемся мозге находится в перивентрикулярной области. Количество нейронов определяется фракцией пролиферирующих клеток, которые в каждом клеточном цикле трансформируются в мигрирующие клетки. На ранних этапах эмбриогенеза образуются две клетки-предшественника, а в результате дальнейшего неравномерного деления стволовых клеток образуются клетка-предшественник (стволовая. — *Прим. научн. ред. перев.*) и мигрирующая клетка, которая направляется в формирующуюся кору. Если большое количество клеток покидают пул пролиферации слишком рано, то число нейронов в итоге сокращается. Если на ранних этапах пролиферации слишком мало клеток выходят из пула пролиферирующих клеток, то продолжающееся деление клеток в геометрической прогрессии в конечном счете приводит к чрезмерному количеству нейронов [7–9].

Среди пороков развития [10] известны аномалии, при которых формируется малое количество извилин

или они полностью отсутствуют. Состояние, при котором большие полушария выглядят совершенно гладкими, называют *лиссэнцефалией* (*агирией*) (рис. 28.5). Описаны разновидности лиссэнцефалии, имеющие конкретную генетическую этиологию. Одной из причин этого является мутация гена, кодирующего белок, ассоциированный с микротрубочками LIS-1, который образует комплекс с динеином и влияет на участие центросомы в движении клетки. Лиссэнцефалия может быть результатом серии мутаций генов, кодирующих ферменты гликозилирования α-дистрокликана. Когда этот рецептор компонентов внеклеточного матрикса не претерпевает посттрансляционной модификации, он становится менее стабильным.

Полимикрогирия характеризуется большим количеством мелких извилин неправильной формы. При этой патологии серое вещество имеет 4 слоя клеток или меньше и сращено с мозговыми оболочками в тех участках, которые должны были стать поверхностными участками коры. Полимикрогирия может быть вызвана локальным повреждением ткани развивающегося головного мозга в зоне окончания миграции нейронов. Кроме того, описаны генетически детерминированные формы, которые проявляются двухсторонней симметричной аномалией развития коры больших полушарий [11].

Нейрональные гетеротопии — это мальформации, связанные с нарушением миграции нейронов и, как правило, сопровождающиеся вторичной эпилепсией [12]. Эти мальформации представлены аномально расположенными по пути миграции клеток скоплениями нейронов. Одна из локализаций гетеротопий — перивентрикулярная, обусловленная остановкой миграции клеток из камбиальной зоны. Перивентрикулярные гетеротопии могут быть вызваны мутациями гена, кодирующего филамин А (актинсвязывающий белок, участвующий в соединении филаментов в сложные сети). Этот ген локализуется на Х-хромосоме, его мутантные аллели вызывают гибель эмбрионов мужского пола. В случае женского пола инактивация Х-хромосомы приводит к разделению нейронов на группу клеток с нормальным аллелем, занимающих правильное положение, и группу клеток с мутантным аллелем, которые формируют гетеротопию. Белок даблкортин (еще один белок, ассоциированный с микротрубочками) также кодируется геном, расположенным на Х-хромосоме. Мутации этого гена у эмбриона мужского пола приводят к лиссэнцефалии, а у эмбриона женского пола — к субкортикальным линейным гетеротопиям. Эти гетеротопии могут представлять собой скопления нейронов в субкортикальном слое белого вещества либо слой нейронов, имитирующий кору.

Голопрозэнцефалия — совокупность мальформаций, которые характеризуются неполным разделением большого мозга на полушария. Тяжелые формы проявляются срединными пороками развития лица, включая циклопию, менее тяжелые (*аринэнцефалия*) — сопровождаются агенезией обонятельных путей. В настоящее время возможна пренатальная ультразвуковая диагностика тяжелых форм голопрозэнцефалии. Голопрозэнцефалия также ассоциируется с трисомией по 13-й хромосоме и другими генетическими синдромами [13]. К голопрозэнцефалии могут приводить мутации гена, кодирующего белок Sonic Hedgehog из семейства Hedgehog, вырабатываемый клетками нотохорда и нервной пластинки во время формирования нервной трубки.

При *агенезии мозолистого тела* (относительно частой аномалии развития) в головном мозге отсутствуют пучки волокон, соединяющие между собой участки коры обоих полушарий (рис. 28.6). При нейровизуализации выявляются деформированные боковые желудочки (симптом «летучей мыши»), на коронарных срезах головного мозга определяются пучки волокон,

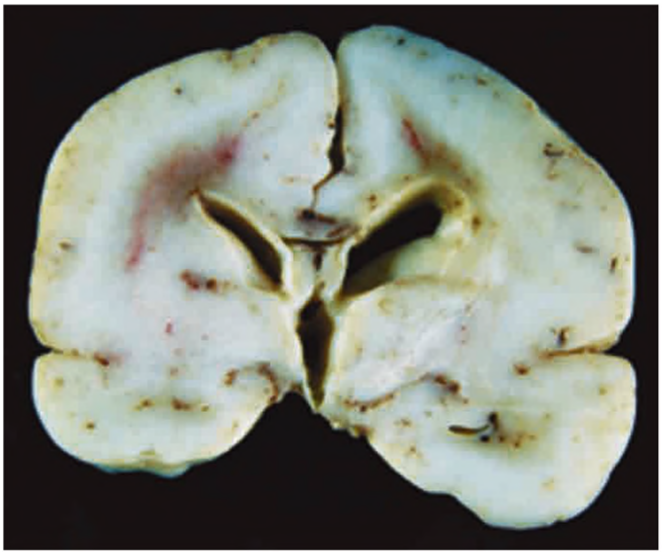


РИС. 28.5 Лиссэнцефалия. Аномалия характеризуется отсутствием извилин коры больших полушарий. Препарат головного мозга доношенного ребенка.

РИС. 28.6 Агенезия мозолистого тела. На сагиттальном срезе видно, что отсутствует мозолистое тело, а поясная извилина «нависает» над третьим желудочком.

ориентированных в переднезаднем направлении. Агенезия мозолистого тела, как правило, сопровождается отставанием психического развития, но может выявляться и при отсутствии каких-либо симптомов. Агенезия мозолистого тела может быть изолированной аномалией либо частью более сложного порока развития. В отличие от пациентов, у которых после рассечения мозолистого тела развивается синдром «расщепленного мозга», при агенезии мозолистого тела неврологический дефицит, как правило, минимальный.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ

Аномалия Денди–Уокера характеризуется увеличением размера задней черепной ямки. Червь мозжечка отсутствует либо представлен рудиментом его передней части, и на его месте образуется киста большого размера, выстланная эпендимой и покрытая мягкими мозговыми оболочками с дорсальной поверхности. Эта киста является расширенным четвертым желудочком, лишенным крыши из-за аномального развития червя мозжечка. Данной мальформации обычно сопутствует дисплазия ядер ствола мозга.

При *мальформации Арнольда-Киари типа II* задняя черепная ямка имеет малые размеры, мозжечок деформирован, червь мозжечка пролабирует через большое затылочное отверстие (рис. 28.7). При этой мальформации всегда развиваются гидроцефалия и миеломенингоцеле в поясничном отделе спинного мозга. Также могут выявляться каудальное смещение продолговатого мозга, приращение пластинки четверохолмия, стеноз сильвиева водопровода, церебральные гетеротопии и гидромиелия (*см.* далее). При *мальформации Арнольда-Киари типа I* миндалины мозжечка смещены каудально в позвоночный канал. Мальформация Арнольда-Киари типа I может быть бессимптомной или проявляться нарушением циркуляции ликвора и компрессией продолговатого мозга. При наличии симптомов, как правило, показано хирургическое вмешательство.

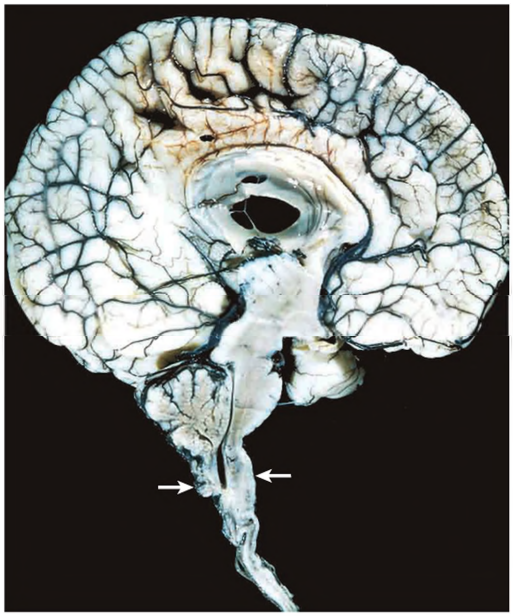


РИС. 28.7 Мальформация Арнольда-Киари типа II. На сагиттальном срезе обращают на себя внимание малые размеры структур задней черепной ямки, смещение червя и деформация продолговатого мозга (*стрелками* указан уровень большого затылочного отверстия).

СИРИНГОМИЕЛИЯ И ГИДРОМИЕЛИЯ

Эти состояния характеризуются непрерывным или прерывистым расширением выстланного эпендимой центрального канала спинного мозга на протяжении нескольких его сегментов (*гидромиелия*) либо формированием в веществе спинного мозга кист (*сирингомиелия*), которые могут распространяться в ствол мозга (*сирингобульбия*).

Сирингомиелия может ассоциироваться с мальформацией Арнольда-Киари типа I, а также развиваться при интрамедуллярных опухолях или после травматических повреждений спинного мозга. Гистологическая картина при этих вариантах сирингомиелии сходна: наблюдается деструкция прилегающего серого и белого вещества, окруженная зоной реактивного глиоза. Заболевание, как правило, манифестирует в возрасте 10–30 лет. Характерный признак кисты при сирингомиелии — изолированная утрата болевой и температурной чувствительности верхних конечностей, обусловленная рано развивающимся поражением передних комиссуральных волокон спинного мозга.

Повреждение головного мозга в перинатальном периоде

Поражение головного мозга, происходящее в перинатальном периоде, является одной из важнейших причин инвалидизации в детском возрасте. Повреждения, происходящие на ранних сроках гестации, могут приводить к разрушению мозговой ткани плода без реактивных изменений в окружающей паренхиме, в силу чего эти повреждения трудно отличить от пороков развития. Термином «церебральный паралич» обозначают непрогрессирующий двигательный неврологический дефицит, который характеризуется рядом признаков: спастичностью, дистонией, атаксией или атетозом и парезами, обусловленными повреждениями головного мозга в пренатальном и перинатальном периодах. Заболевание проявляется не сразу после рождения, а позднее, когда по мере развития ребенка неврологические нарушения становятся заметными. При аутопсии детей с церебральным параличом выявляют большое количество функциональных и морфологических изменений, включая очаги деструкции, возникшие после кровоизлияний и инфарктов вещества головного мозга.

Недоношенные дети имеют повышенный риск *паренхиматозного кровоизлияния* в герминативной области, чаще всего в зоне между таламусом и хвостатым ядром. Кровоизлияния могут быть ограниченными

либо прорываться в систему желудочков и субарахноидальное пространство, что может привести к гидроцефалии.

Инфаркты головного мозга могут возникать в супратенториальном перивентрикулярном белом веществе (*перивентрикулярная лейкомаляция*), особенно у недоношенных детей. Бляшки представляют собой желтые образования с очагами некроза и кальцификатами. Когда при обширной ишемии поражается и серое, и белое вещество, то в полушариях мозга на месте инфарктов образуются кисты. Такое состояние называют *поликистозной лейкоэнцефалопатией* (рис. 28.8).

При ишемическом поражении коры больших полушарий в перинатальном периоде страдает прежде всего глубина борозд, поэтому в исходе формируются истонченные, глиозно измененные извилины (*улегирия*). В базальных ядрах и таламусе также происходят ишемические изменения, приводящие к очаговой гибели нейронов и реактивному глиозу. Из-за неравномерной миелинизации подкорковые ядра приобретают «мраморный» рисунок (*status marmoratus*). При наличии очагов повреждения в хвостатом ядре, скорлупе и таламусе характерны хореоатетоз и другие гиперкинезы.

Травматические повреждения

Локализация очага повреждения и репаративные возможности головного мозга — два главных фактора, определяющих последствия травматических повреждений ЦНС. Очаг повреждения объемом в несколько кубических сантиметров может быть клинически бессимптомным, например при локализации в лобной доле, но инвалидизирующим при расположении в спинном мозге или несовместимым с жизнью, если находится в стволе.

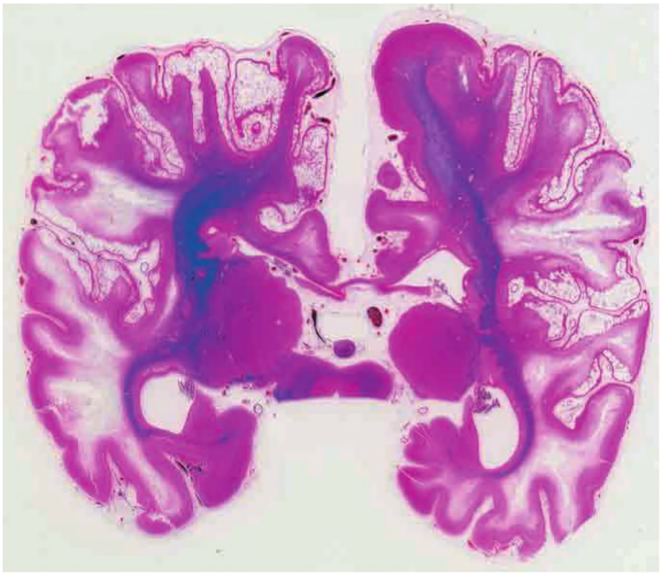


РИС. 28.8 Поликистозная лейкоэнцефалопатия. Многочисленные кистозные полости свидетельствуют о последствиях перенесенного обширного ишемического повреждения.

Травмирующие физические воздействия могут привести к переломам костей черепа, повреждениям вещества головного мозга и мозговых сосудов. Возможны все три варианта одновременно. Тяжесть и распространенность повреждения зависят от формы травмирующего объекта, силы удара и состояния организма пострадавшего в момент повреждения (покой или движение). Удар по голове может быть проникающим или нет, что может стать причиной проникающего или поверхностного повреждения головного мозга.

ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

Перелом, при котором фрагмент кости погружается в полость черепа на глубину, превышающую его толщину, называют *вдавленным переломом черепа*. Толщина костей черепа неодинакова и напрямую влияет на вероятность перелома. Кроме того, характер повреждения определяется механизмом травмы. Если человек падает, находясь в сознании (например, при соскальзывании со ступенек лестницы), обычно повреждается затылочная область. Напротив, при падении в бессознательном состоянии (что часто бывает при обмороках) человек ударяется чаще лобной областью. Симптомы поражения каудальной группы черепных нервов, наличие гематом в периорбитальной или сосцевидной области указывают на высокую вероятность перелома основания черепа, который, как правило, происходит при ударе в затылочную или боковые поверхности головы.

Последствия переломов основания черепа — истечение ликвора из носа или уха и последующее присоединение инфекции (*менингита*). Кинетическая энергия, вызвавшая перелом, рассеивается вдоль синостозов, при этом может произойти *диастатический перелом*. Даже если точек приложения воздействия несколько или удар был нанесен несколько раз, дополнительно линии переломов не появляются.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сотрясение головного мозга

Сотрясение головного мозга с клинической точки зрения — это кратковременная потеря сознания вследствие удара головой о неподвижную твердую поверхность. Характерная клиническая картина сотрясения головного мозга — преходящие неврологические нарушения, например потеря сознания, кратковременная остановка дыхания и арефлексия. Хотя восстановление происходит полностью, после повреждения отмечается амнезия. Патогенез внезапной кратковременной утраты неврологических функций пока неизвестен; вероятно, в основе развития указанных симптомов лежит нарушение функционирования восходящей ретикулярной активирующей системы в стволе мозга. Постконтузионные нейропсихиатрические синдромы, особенно характерные для повторных черепно-мозговых травм, хорошо известны и легко распознаваемы.

Прямое повреждение паренхимы головного мозга

Ушиб и *разрыв ткани* головного мозга — это очаговые повреждения, возникающие после непосредственного воздействия травмирующей силы в результате распространения кинетической энергии в ткань головного мозга с ее последующим отеком, подобно тому как это происходит при ушибах мягких тканей или рассечении ткани инородным телом. Как это наблюдается во многих других внутренних органах, удар, направленный на поверхность головного мозга, распространяется во внутричерепном пространстве, приводя к резкому смещению тканей, разрывам сосудов с последующими кровоизлияниями, повреждением тканей и отеком (рис. 28.9). Выступающие части извилин наиболее уязвимы для ударного воздействия, поскольку в этих участках травмирующая сила наиболее велика. Типичная локализация очагов ушиба головного мозга соответствует зонам непосредственного контакта с травмирующим объектом и участкам головного мозга, которые прилегают к неровной поверхности костей черепа (например, базальным и полюсным отделам лобных и височных долей). Очаги ушиба головного мозга редко наблюдаются в затылочных долях, стволе мозга и мозжечка, за исключением случаев, когда данные области прилегают к зоне перелома костей черепа.

У пострадавшего очаг ушиба головного мозга может локализоваться в области нанесения удара и/или в диаметрально противоположной области (*повреждение по типу противоудара*). Поскольку макро- и микроскопические характеристики обоих очагов неразличимы, причину развития каждого очага определяют при судебно-медицинском исследовании области нанесения удара и обстоятельств происшествия. Если в момент травмы голова была неподвижной, то очаг ушиба головного мозга будет только в области нанесения удара. Если голова находилась в движении, то повреждения возникают и в области удара, и в области противоудара в результате резкого смещения головного мозга и внезапной остановки при встрече с препятствием. Резкие травмирующие воздействия, связанные с гиперэкстензией или гиперабдукцией головы (например, при наезде автомобиля на пешехода сзади) могут привести к отрыву продолговатого мозга от моста или спинного мозга от продолговатого мозга, что станет причиной немедленной гибели пострадавшего.

Морфология. На разрезе очаги ушиба головного мозга имеют форму клина, обращенного основанием к

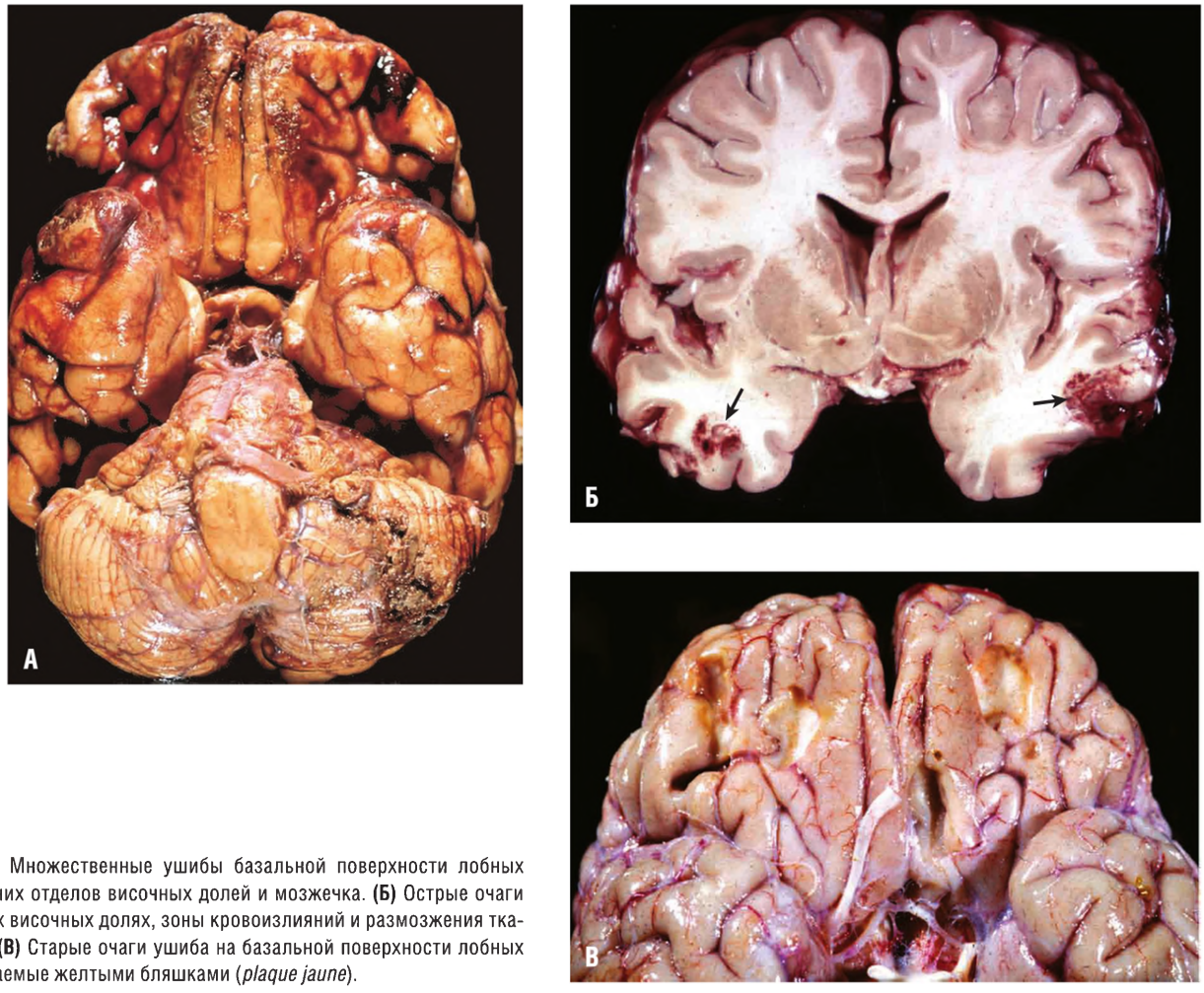


РИС. 28.9 **(А)** Множественные ушибы базальной поверхности лобных долей, передних отделов височных долей и мозжечка. **(Б)** Острые очаги ушиба в обеих височных долях, зоны кровоизлияний и размозжения ткани (*стрелки*). **(В)** Старые очаги ушиба на базальной поверхности лобных долей, называемые желтыми бляшками (*plaque jaune*).

поверхности и уходящего вглубь от точки нанесения удара (*см.* рис. 28.9Б).

Гистологическая картина очагов ушиба не зависит от вида травмы. На самых ранних стадиях определяются отек и кровоизлияния, чаще перикапиллярные. В течение последующих нескольких часов продолжается экстравазация крови в поврежденное серое и белое вещество, а также в субарахноидальное пространство.

Морфологические признаки нейронального повреждения (кариопикноз, эозинофилия цитоплазмы и дезинтеграция клеток) развиваются в течение 24 час, хотя расстройства функции могут проявиться раньше. Вблизи поврежденных нейронов и даже на значительном отдалении наблюдается отек аксонов. Воспалительная реакция на повреждение протекает типичным образом: появляются нейтрофилы и макрофаги.

Старые очаги ушиба головного мозга имеют типичные внешние признаки: вдавленные, желто-бурого цвета, особенно выраженного на выпуклых частях извилин. Эти очаги называют *желтыми бляшками* (*plaque jaune*) (*см.* рис. 28.9В). Очаги ушиба чаще всего соответствуют зонам противоудара (базальная лобная кора, полюсные части височной и затылочной долей) и могут быть источниками эпилептогенной активности. Посттравматические геморрагические очаги большого размера могут трансформироваться в кисты, напоминающие таковые после некроза вещества мозга. В старых очагах ушиба определяются глиоз и обилие макрофагов, наполненных гемосидерином.

Диффузное повреждение аксонов

Хотя поверхностные повреждения мозга встречаются чаще, черепно-мозговые травмы поверхностным воздействием не ограничиваются. Возможны глубокие повреждения белого вещества мозга (мозолистого тела, перивентрикулярной зоны и области гиппокампа в супратенториальном пространстве), ножек мозга, пластинки четверохолмия и ретикулярной формации в глубинных отделах ствола мозга. Изменения на микроскопическом уровне включают отек аксонов и фокальные кровоизлияния. Угловое ускорение само по себе (т.е. при отсутствии ударного воздействия) может стать причиной диффузного повреждения аксонов и кровоизлияний. Считается, что у ≈ 50% пострадавших с черепно-мозговой травмой, приводящей к угнетению сознания до комы даже в отсутствие очагов ушиба головного мозга, есть диффузное повреждение аксонов. Механические силы травмирующего воздействия приводят к разрыву аксонов в области перехватов Ранвье с последующими изменениями аксоплазматического тока.

Морфология. Диффузное повреждение аксонов характеризуется распространенным и часто асимметричным отеком аксонов, который возникает в течение нескольких часов после повреждения и может сохраняться очень длительное время. Это выявляется при исследовании гистологических препаратов с импрегнацией серебром и с помощью иммунопероксидазного окрашивания транспортных белков, включая амилоидный белок-предшественник (APP) и α-синуклеин. На более поздних стадиях наблюдаются увеличение количества клеток микроглии в соответствующих участках коры и дегенерация пораженных волокон.

ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ

Повреждение сосудов — частый компонент травматических черепно-мозговых повреждений. Повреждение сосудов в результате прямого воздействия проявляется разрывом стенки сосуда и кровоизлиянием. В зависимости от анатомического расположения сосуда различают *эпидуральные*, *субдуральные*, *субарахноидальные* и *паренхиматозные кровоизлияния*, также возможно их сочетание (рис. 28.10). Субарахноидальные и паренхиматозные кровоизлияния наиболее часто сопровождают травматические поверхностные ушибы и разрывы. Травматический разрыв внутренней сонной артерии в ее интракавернозном сегменте может привести к формированию артериовенозных фистул.

Эпидуральная гематома

В норме твердая мозговая оболочка сращена с надкостничной выстилкой внутренней поверхности черепа. Оболочечные артерии, в первую очередь средняя оболочечная артерия, уязвимы при ударном воздействии, особенно в ситуациях, когда линия перелома пересекает ход артерии. У детей, череп которых более подвержен деформациям, вре́менное смещение костей черепа относительно друг друга может привести к разрыву сосуда и в отсутствие перелома.

При разрыве артерии изливающаяся под высоким давлением кровь быстро формирует гематому, при этом твердая мозговая оболочка отслаивается от внутренней поверхности черепа (рис. 28.11). Быстро растущая гематома сдавливает головной мозг. Если ге-

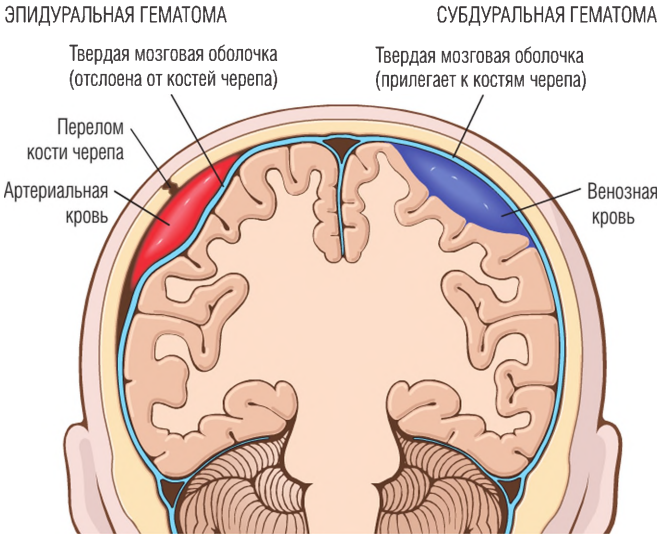


РИС. 28.10 Эпидуральная гематома (*слева*), которая возникает в результате разрыва оболочечной артерии, как правило, на фоне перелома кости черепа, представляет собой скопление артериальной крови между твердой мозговой оболочкой и внутренней поверхностью черепа. При субдуральной гематоме (*справа*) разрыв мостиковых вен между головным мозгом и верхним сагиттальным синусом приводит к скоплению крови между паутинной и твердой мозговыми оболочками.

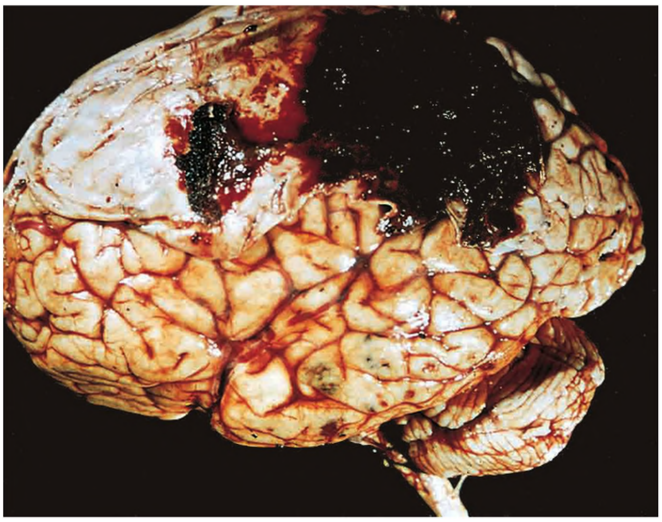


РИС. 28.11 Эпидуральная гематома, покрывающая участок твердой мозговой оболочки. Видны множественные мелкие очаги ушибов височной доли [предоставлено Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, MA].

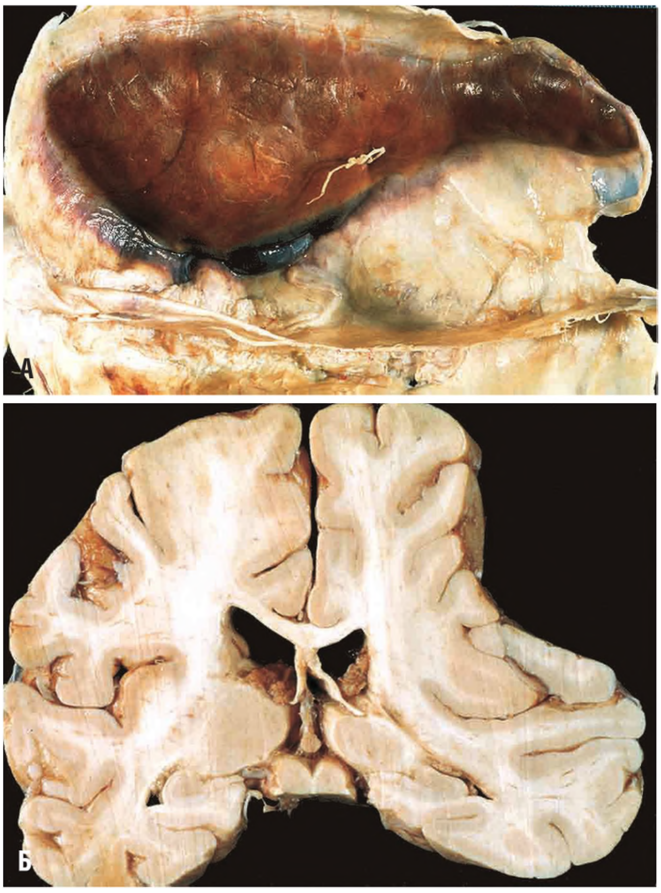


РИС. 28.12 **(А)** Поздняя стадия формирования субдуральной гематомы (стадия организации), фиксированной к твердой мозговой оболочке. **(Б)** На фронтальном срезе головного мозга определяется область компрессии полушария, соответствующая локализации субдуральной гематомы на **(А)**.

матома в объеме увеличивается медленно, то наблюдается так называемый светлый промежуток, в течение которого пациент может оставаться бессимптомным. Однако, как правило, эпидуральные гематомы образуются быстро, и нужно экстренное нейрохирургическое вмешательство — дренирование гематомы.

Субдуральная гематома

Субдуральное пространство находится между внутренней поверхностью твердой мозговой оболочки и наружной поверхностью паутинной мозговой оболочки. Выпуклую поверхность полушарий и верхний сагиттальный синус соединяют *мостиковые вены*, расположенные в субарахноидальном и субдуральном пространствах. Похожие анатомические соотношения существуют и в других синусах твердой мозговой оболочки. Эти сосуды особенно подвержены разрывам и являются источником кровотечения в большинстве наблюдений субдуральных гематом. Считается, что головной мозг, «плавающий» в ликворе, может смещаться внутри черепа, а венозные синусы неподвижны, т.к. фиксированы к костям. Смещение головного мозга при ударе может привести к разрыву вен в области их входа в твердую мозговую оболочку. У пожилых лиц с атрофией головного мозга мостиковые вены «натянуты» между мозгом и твердой мозговой оболочкой, при этом у мозга есть больше места для смещения, следовательно, в данной возрастной группе риск субдуральной гематомы выше даже при легкой черепно-мозговой травме. Дети раннего возраста тоже имеют большой риск возникновения субдуральных гематом из-за тонких стенок мостиковых вен.

Морфология. При внешнем осмотре *острая субдуральная гематома* выглядит как скопление свежих сгустков крови на поверхности головного мозга без проникновения в борозды (рис. 28.12). Прилегающая область мозга сглажена, субарахноидальное пространство, как правило, свободно. Характерно спонтанное прекращение венозного кровотечения. Лизис и организация гематомы происходят в отдаленном периоде. Эти события проходят в следующем порядке:

- рассасывание сгустка (в течение недели);
- прорастание фибробластов в гематому из твердой мозговой оболочки (2 нед);
- быстрое формирование гиалинизированной соединительной ткани (1–3 мес).

Как правило, организованная гематома плотно сращена с внутренней поверхностью твердой мозговой оболочки, но не срастается с прилегающей паутинной мозговой оболочкой, которая не участвует в формировании организованной гематомы. Может произойти ретракция гематомы в результате созревания грануляционной ткани, в итоге остается только тонкий слой реактивной соединительной ткани (так называемая *субдуральная мембрана*). Для субдуральной гематомы характерны повторные кровотечения предположительно из тонкостенных сосудов грануляционной ткани (*хроническая субдуральная гематома*). Риск повторного кровотечения наиболее высок в первые месяцы после первичного кровоизлияния.

Клинические признаки. Субдуральная гематома становится симптоматической, как правило, в течение 48 час после травмы. Такие гематомы чаще всего располагаются вдоль дорсолатеральной поверхности полушарий. Двухсторонние гематомы встречаются в 10% наблюдений. Симптоматика обусловлена давлением гематомы на головной мозг. Может присутствовать очаговая симптоматика, однако преобладает общемозговая, например головная боль и спутанность сознания. Для течения заболевания характерно медленное прогрессирование симптомов, однако возможна быстрая декомпенсация. Лечение субдуральных гематом хирургическое: удаление острых гематом и дренирование хронических гематом через фрезевое отверстие.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

В течение первых месяцев и лет после черепно-мозговой травмы могут развиться разнообразные неврологические синдромы. *Посттравматическая гидроцефалия* связана с нарушением абсорбции ликвора из-за субарахноидального кровоизлияния. *Посттравматическая деменция* и *посттравматическая энцефалопатия боксеров* возникают через определенное время после повторных черепно-мозговых травм. При этих состояниях часто обнаруживают гидроцефалию, истончение мозолистого тела, признаки диффузного повреждения аксонов, сети нейрофибрилл (преимущественно в медиальных отделах височных долей) и диффузные β-амилоидные бляшки (*см.* далее раздел «Болезнь Альцгеймера»). К другим значимым последствиям черепно-мозговой травмы относятся посттравматическая эпилепсия, опухоли (менингиомы), инфекционные осложнения и психопатологические синдромы [3].

ТРАВМА СПИННОГО МОЗГА

Спинной мозг защищен позвонками, но именно расположение его внутри костных структур является причиной повреждений спинного мозга при травме позвоночника. В большинстве случаев причиной травмы спинного мозга является быстрое кратковременное или длительное смещение позвонков. Уровень повреждения спинного мозга определяет спектр неврологических нарушений: для поражений грудного отдела позвоночника или ниже характерна нижняя параплегия; для повреждений шейного отдела — тетраплегия; при нанесении травмы выше сегмента С4 наблюдаются нарушения дыхания вследствие паралича диафрагмы. Сегментарное повреждение нисходящих и восходящих путей приводит к разобщению дистальных отделов спинного мозга и вышележащих отделов ЦНС. Именно это разобщение обусловливает возникающий неврологический дефицит, а не повреждение серого вещества спинного мозга на данном уровне.

Морфология. Гистологические изменения при травматическом повреждении спинного мозга подобны изменениям, происходящим при травмах других отделов ЦНС. В остром периоде на уровне повреждения определяются кровоизлияние, некроз и отек аксонов белого вещества спинного мозга. Выраженность патологических изменений выше и ниже уровня поражения постепенно ослабевает. Со временем очаг некроза замещается зоной кистозно-глиозных изменений; в выше- и нижележащих участках белого вещества спинного мозга на стороне поражения происходит вторичная валлеровская дегенерация аксонов проводящих путей.

Цереброваскулярные заболевания

Цереброваскулярные заболевания занимают третье место среди основных причин смертности в США после болезней сердца и опухолей. Цереброваскулярные заболевания также являются основной группой неврологических заболеваний, обусловливающих инвалидизацию и смерть пациентов. Цереброваскулярные заболевания подразделяют на три большие группы (тромбоз, эмболия и кровоизлияние), при каждой из которых нужны разные протоколы диагностики и лечения. Термин «инсульт» применяют ко всем трем группам, особенно при внезапном развитии симптомов. С точки зрения патофизиологии и патологической анатомии цереброваскулярные заболевания удобно рассматривать как два процесса:

- гипоксия, ишемия и инфаркт в результате нарушения кровоснабжения и оксигенации участка нервной ткани;
- кровоизлияние в результате разрыва мозговых сосудов.

Наиболее распространенными цереброваскулярными нарушениями являются общая церебральная ишемия, эмболия, гипертензивные внутримозговые кровоизлияния и разрыв артериальных аневризм.

ГИПОКСИЯ, ИШЕМИЯ И ИНФАРКТ

Головной мозг нуждается в постоянном снабжении глюкозой и кислородом, которые поступают из крови. Хотя масса головного мозга составляет не более 1–2% всей массы тела, на его долю приходится 15% сердечного выброса в покое и 20% всего потребления кислорода. Мозговой кровоток остается относительно постоянным, несмотря на колебания артериального и внутричерепного давления, благодаря ауторегуляции тонуса сосудов. В ткани головного мозга происходят аэробные процессы высокой интенсивности, поэтому определяющим является уровень кислорода, а не субстратов метаболизма. Нарушение поступления кислорода в головной мозг может произойти по нескольким причинам: *гипоксия*, связанная со снижением напряжения кислорода в крови, нарушением транспорта кислорода кровью или снижением потребления кислорода тканями; *ишемия* (временная или постоянная) вследствие нарушения кровообращения. Прекращение кровотока может стать результатом гипоперфузии (системной артериальной гипотензии) или обструкции сосудов малого и крупного калибра либо обеих причин.

Когда кровоснабжение головного мозга уменьшается, вероятность выживания нейронов зависит от наличия коллатеральных сосудов, длительности ишемии, степени и быстроты снижения кровотока. Эти факторы, в свою очередь, определяют анатомическое расположение и размер зоны ишемии и возникающий вследствие этого неврологический дефицит. Выделяют 2 варианта острого ишемического повреждения головного мозга:

- *общая церебральная ишемия* (ишемическая и/или гипоксическая энцефалопатия). Возникает при общем снижении перфузии головного мозга при сердечной недостаточности, шоке и выраженной артериальной гипотензии;
- *фокальная церебральная ишемия*. Обусловлена прекращением кровотока в определенном участке головного мозга вследствие поражения крупной артерии (эмболическая или тромботическая окклюзия, часто наблюдаемая при атеросклерозе) или артерий малого калибра (например, при васкулитах или вторичном артериосклерозе на фоне артериальной гипертензии).

Общие биохимические изменения в клетках, происходящие при ишемии, изложены в главе 1. Здесь будут описаны типичные реакции ЦНС на ишемию [14–16]. Истощение энергетических запасов на фоне ишемии обусловливает неадекватный выброс таких возбуждающих нейромедиаторов, как глутамат, что приводит к повреждению клетки вследствие входа мощного потока Ca^{2+} через каналы NMDA-рецепторов. Повышение уровня кальция внутри клеток запускает ряд процессов, включая патологическую активацию сигнальных каскадов, высвобождение свободных радикалов и повреждение митохондрий. Все перечисленное приводит к гибели клетки, преимущественно путем некроза. Между зоной некроза и нормальной тканью находится переходная область обратимых изменений. Эксперименты на животных показали, что применение антиапоптозных агентов позволяет избежать развития необратимых процессов, поскольку гибель клеток также происходит путем апоптоза.

Общая церебральная ишемия

В результате эпизода выраженного снижения системного артериального давления развивается *общая церебральная ишемия* (гипотензия, гипоперфузия и замедленный кровоток), называемая также *диффузной ишемической и/или гипоксической энцефалопатией*, степень которой варьирует.

В легких случаях наблюдается транзиторная постишемическая спутанность сознания с последующим его полным восстановлением и отсутствием необратимых изменений в ткани головного мозга. Однако при умеренной и преходящей общей недостаточности мозгового кровообращения у некоторых лиц могут произойти необратимые повреждения ткани головного мозга. У клеток нервной ткани различная устойчивость к ишемии. Самые чувствительные — нейроны, хотя клетки глии (олигодендроциты и астроциты) тоже подвержены ишемическому повреждению. Кроме того, популяции нейронов в разных областях ЦНС обладают различной чувствительностью к ишемии в зависимости от особенностей регионарного кровообращения и метаболических потребностей. Однако при выраженной общей недостаточности мозгового кровообращения наблюдается массовая гибель клеток независимо от их регионарной чувствительности к ишемии. Пациенты, выжившие после таких эпизодов, часто остаются в персистирующем вегетативном состоянии. В других случаях происходит смерть головного мозга, соответствующая всем принятым на сегодняшний день критериям, включая признаки необратимого диффузного повреждения коры (изолиния на электроэнцефалограмме) и ствола головного мозга (арефлексия, отсутствие спонтанной инициации вдоха) и подтвержденное отсутствие перфузии головного мозга. Если пациенты с такой формой повреждения головного мозга остаются на аппаратной респираторной поддержке, в ткани головного мозга постепенно происходят аутолитические процессы — так называемый синдром «респираторного головного мозга».

Инфаркты пограничной зоны возникают в участках головного или спинного мозга, наиболее отдаленных с точки зрения артериальной системы, — на границе сосудистых бассейнов. В больших полушариях головного мозга пограничная область между бассейнами передней и средней мозговых артерий является зоной наибольшего риска. При повреждении в этой области развивается серповидная полоса некроза на несколько сантиметров латеральнее межполушарной щели. Инфаркты пограничной зоны, как правило, возникают после эпизодов гипотензии.

Морфология. При общей церебральной ишемии наблюдаются отек мозга, расширение извилин и сужение борозд. На срезе граница между серым и белым веществом мозга нечеткая. На микроскопическом уровне развитие инфаркта, т.е. необратимых ишемических изменений, проходит в три этапа. *Ранние изменения* (в первые 12–24 час после эпизода ишемии) характеризуются острыми изменениями нейронов («красные нейроны», рис. 28.13А, Б): сначала происходит вакуолизация, затем эозинофилия цитоплазмы и впоследствии кариопикноз и кариорексис. Похожие изменения наблюдаются в астроцитах и олигодендроцитах. Пирамидные клетки зоны CA1 гиппокампа (в секторе Зоммера), грушевидные клетки Пуркинье в коре мозжечка и пирамидные нейроны коры больших полушарий наиболее подвержены повреждению при кратковременной общей церебральной ишемии. После острого повреждения тканевая реакция начинается с инфильтрации очага нейтрофилами (*см.* рис. 28.13В). *Подострые изменения* (с первых суток после повреждения и до 2 нед) включают некроз ткани, инфильтрацию макрофагами, пролиферацию сосудов и реактивный глиоз (*см.* рис. 28.13Г). *Восстановительные процессы*, активность которых достигает максимума приблизительно через 2 нед после эпизода ишемии, характеризуются удалением всех некротических элементов, утратой нормальной организации нервной ткани и глиозом (*см.* рис. 28.13Д). В коре головного мозга гибель нейронов и глиоз приводят к деформации поверхности коры больших полушарий и поражению некоторых слоев и сохранности остальных — *псевдоламинарному некрозу.*

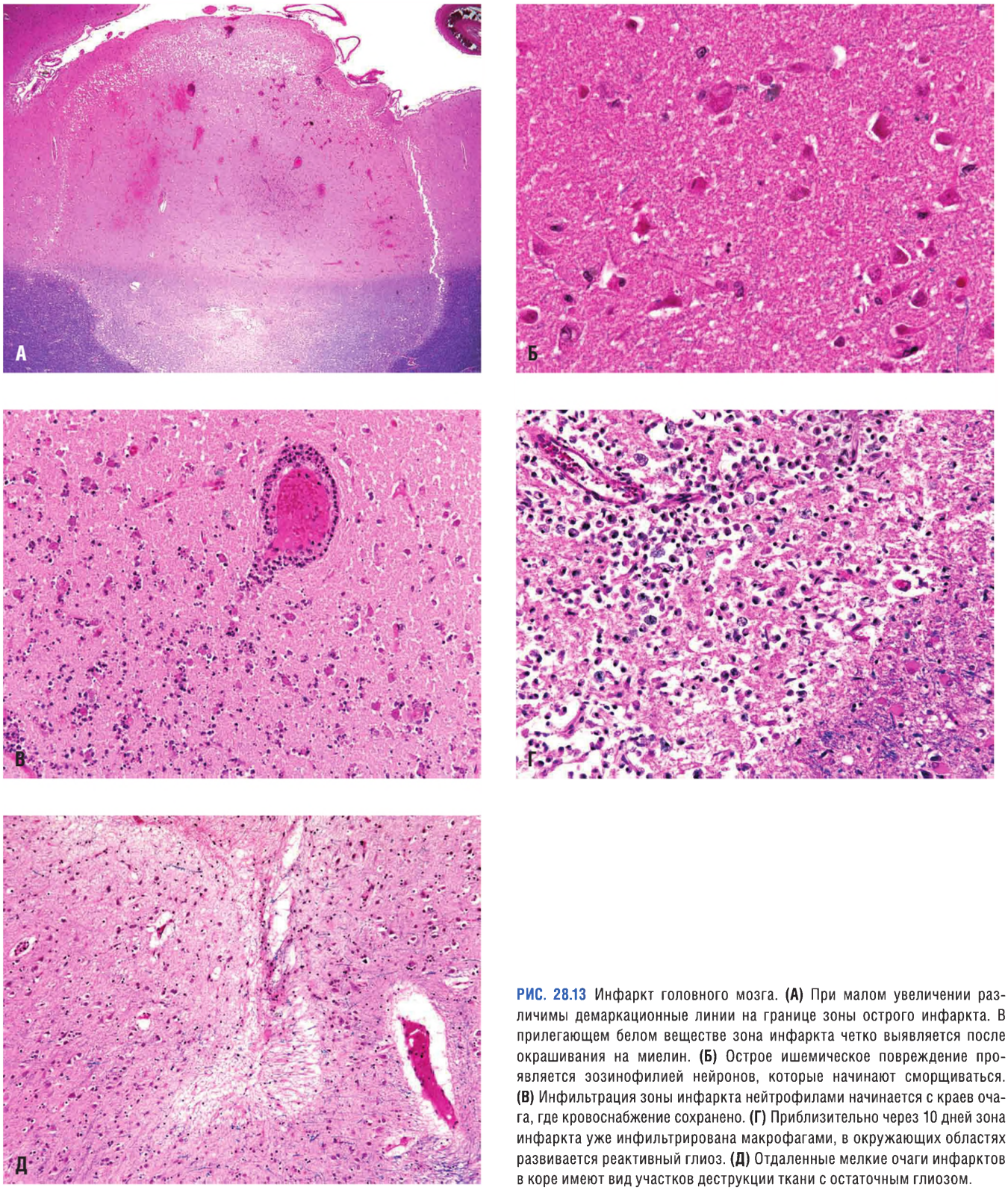


РИС. 28.13 Инфаркт головного мозга. **(А)** При малом увеличении различимы демаркационные линии на границе зоны острого инфаркта. В прилегающем белом веществе зона инфаркта четко выявляется после окрашивания на миелин. **(Б)** Острое ишемическое повреждение проявляется эозинофилией нейронов, которые начинают сморщиваться. **(В)** Инфильтрация зоны инфаркта нейтрофилами начинается с краев очага, где кровоснабжение сохранено. **(Г)** Приблизительно через 10 дней зона инфаркта уже инфильтрирована макрофагами, в окружающих областях развивается реактивный глиоз. **(Д)** Отдаленные мелкие очаги инфарктов в коре имеют вид участков деструкции ткани с остаточным глиозом.

Инфаркт вследствие локального нарушения кровоснабжения

Окклюзия мозговых артерий приводит к фокальной церебральной ишемии, которая может трансформироваться в инфаркт данной области, соответствующей территории кровоснабжения пораженного сосуда. Размер, локализация и протяженность повреждения ткани определяются упомянутыми ранее модифицируемыми факторами (*см.* раздел «Общая церебральная ишемия»), наиболее важным из которых является

степень развития коллатеральных сосудов. Основной путь коллатерального кровообращения — виллизиев круг (в дополнение к которому функционирует каротидно-офтальмический путь). Частичное и непостоянное поддержание кровотока происходит в поверхностных отделах головного мозга в области дистальных ветвей передней, средней и задней мозговых артерий через кортикальные и лептоменингеальные анастомозы. В глубинных структурах (таламусе, подкорковых ядрах и глубоких участках белого вещества), напротив, коллатеральный кровоток практически отсутствует.

Окклюзионные сосудистые поражения различной степени выраженности приводят к инфаркту головного мозга вследствие тромбоза *in situ*, окклюзии эмболами из отдаленных источников или различных видов васкулитов. Патогенез этих процессов описан в главах 4 и 11.

Большинство наблюдений окклюзионного тромбоза ассоциируются с атеросклерозом. Основной локализацией первичного тромбоза, приводящего к инфарктам головного мозга, являются бифуркация общей сонной артерии, место отхождения средней мозговой артерии, место слияния позвоночных артерий и разветвление базилярной артерии. Прогрессирование артериального стеноза варьирует от нарастающего сужения просвета артерии и тромбоза, который может распространяться антеградно, до фрагментации и дистальной эмболии. Другая важная особенность окклюзирующих цереброваскулярных заболеваний — частая связь с такими системными заболеваниями, как артериальная гипертензия и СД.

Эмболия мозговых сосудов имеет различные источники. Пристеночные тромбы в камерах сердца — наиболее значимый источник эмболии, а поражение клапанов и фибрилляция предсердий являются основными предрасполагающими факторами. Следующие по значимости — эмбологенные атеросклеротические бляшки в сонных артериях. Возможны также парадоксальная эмболия, особенно у детей с пороками сердца, эмболия после операций на сердце, опухолевая, жировая, воздушная эмболия. Бассейн средней мозговой артерии (прямое продолжение внутренней сонной артерии) — наиболее частая локализация эмболических инфарктов. Частота поражения правого и левого полушарий примерно одинакова. Эмболы, как правило, находятся в участках ветвления сосудов или в области их сужений. Множественная жировая эмболия возможна после переломов. В этом случае у пострадавших наблюдаются нарушения сознания и высших кортикальных функций, как правило, без очаговых выпадений. Для эмболии фрагментами костного мозга при переломах костей (рис. 28.14) характерны распространенные геморрагические очаги в белом веществе мозга.

К стенозу мозговых артерий и инфарктам головного мозга могут приводить различные воспалительные процессы, протекающие с поражением сосудов.

В прошлом *инфекционный васкулит* наблюдался в основном на фоне активного туберкулеза или сифилиса, а сейчас его основной причиной являются иммуносупрессия и оппортунистические инфекции (включая аспергиллез и цитомегаловирусный энцефалит).

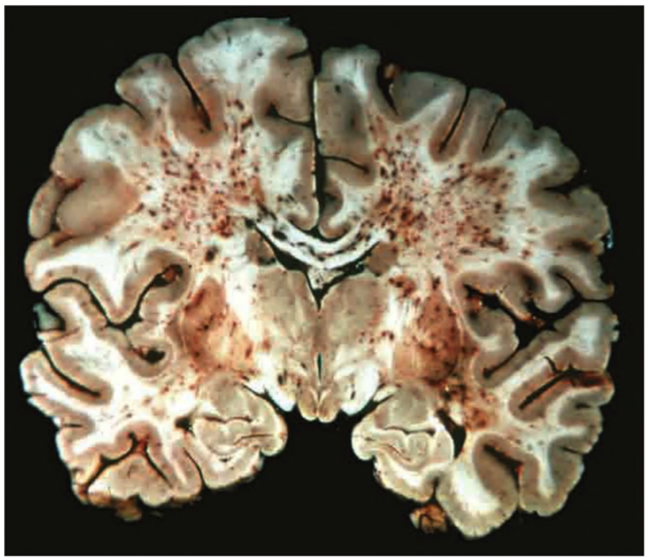


РИС. 28.14 Распространенные кровоизлияния в белом веществе головного мозга характерны для эмболии фрагментами костного мозга.

Узелковый полиартериит и другие неинфекционные васкулиты могут протекать с поражением сосудов головного мозга и вызывать одиночные или множественные инфаркты.

Первичный ангиит ЦНС — это воспалительное заболевание, при котором поражаются сосуды малого и среднего калибра в паренхиме и субарахноидальном пространстве. Для первичного ангиита ЦНС характерно хроническое воспаление с многоядерными гигантскими клетками и деструкцией сосудистой стенки. Могут также формироваться гранулемы (другое название этой патологии — *гранулематозный ангиит ЦНС*). Заболевание манифестирует симптомами энцефалопатии или мультифокальными нарушениями, часто выявляется нарушение когнитивных функций. Состояние пациентов улучшается после глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии.

К тромбозу, инфарктам и внутричерепным кровоизлияниям могут также приводить гиперкоагуляция, расслоение аневризмы брахиоцефальных артерий и злоупотребление наркотиками (амфетаминами, героином, кокаином).

Инфаркты подразделяют на две группы в зависимости от типа кровоизлияния. *Геморрагический* (*красный*) *инфаркт* характеризуется множественными, нередко сливными петехиальными кровоизлияниями и имеет, как правило, эмболическую природу (рис. 28.15А). Кровоизлияния происходят вторично вследствие реперфузии пораженного сосуда и участка ткани через коллатеральные сосуды или после лизиса внутрипросветных окклюзирующих масс. *Ишемический* (*белый*) *инфаркт*, напротив, в большинстве случаев наблюдается при тромбозах (*см.* рис. 28.15Б). Соответственно, лечебная тактика значительно различается: при ишемическом инфаркте назначают тромболитическую терапию, которая противопоказана при геморрагических инфарктах. Поскольку тромболитики и фибриноли-

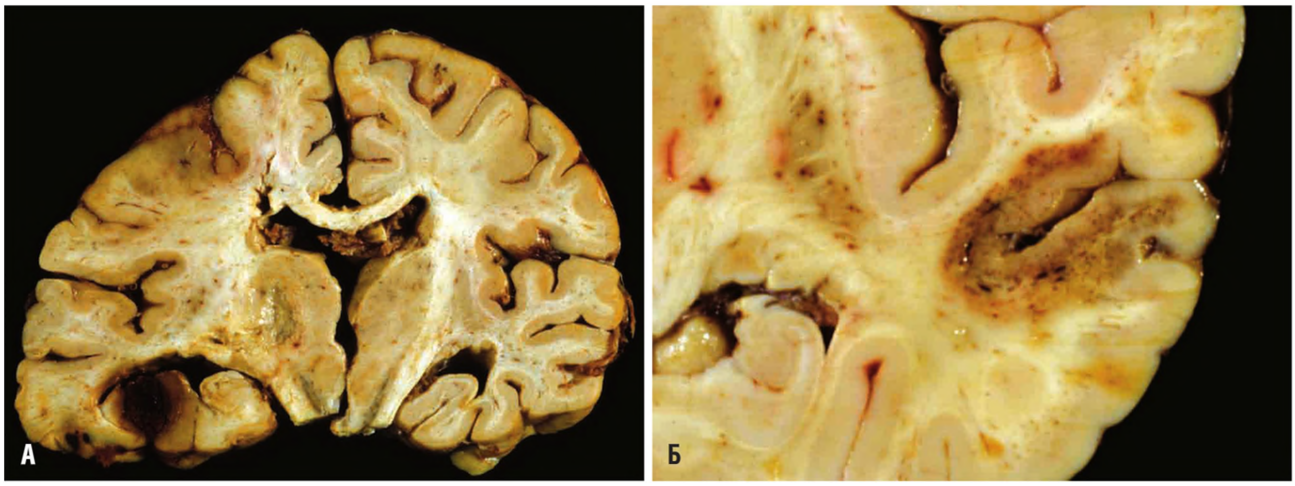


РИС. 28.15 **(А)** Геморрагический инфаркт в области нижней височной доли слева. **(Б)** Зона ишемического инфаркта локализуется в височной доле. Очаг размягчения ткани мозга с точечными кровоизлияниями, которые характерны для ишемического и реперфузионного повреждения.

тики эффективны только в период «терапевтического окна» — в ранние сроки после появления симптомов, необходимо своевременное оказание медицинской помощи.

Морфология. По мере нарастания ишемии меняется макроскопическая картина *ишемического инфаркта.* В первые 6 час изменения незначительны (их не видно невооруженным глазом. — *Прим. научн. ред. перев.*). Через 48 час ишемии пораженная ткань бледнеет, размягчается, появляется отек. Между 2 и 10 сут пораженная ткань головного мозга становится студенистой и рыхлой, граница между здоровой и пораженной тканью видна более четко из-за регресса отека в перифокальной зоне. Между 10 сут и до конца 3-й недели ткань расплавляется, зона инфаркта превращается в заполненную жидкостью кисту, выстланную темно-серой тканью, постепенно утолщающейся по мере удаления некротических элементов (рис. 28.16).

При микроскопическом исследовании видны следующие изменения. После первых 12 час преобладают ишемические изменения в нейронах («красные нейроны»; *см.* ранее), цитотоксический и вазогенный отек. Утрачены нормальные тинкториальные свойства структуры белого и серого вещества головного мозга. Эндотелиальные и глиальные клетки, преимущественно астроциты, становятся отечными, миелиновые волокна начинают распадаться. После 48 час начинается инфильтрация очага нейтрофилами, которая сначала нарастает, а затем ослабевает. Появляются фагоциты моноцитарного и микроглиального происхождения и в течение 2–3 нед преобладают среди клеточных элементов. Макрофаги заполняются продуктами распада миелина и крови и могут оставаться в очаге в течение нескольких месяцев и даже лет. По мере размягчения ткани и фагоцитоза лизированных элементов астроциты по краям очага постепенно увеличиваются в размерах, делятся и развивают сеть цитоплазматических отростков. После первой недели в очаге могут присутствовать реактивные астроциты.

Через несколько месяцев астроцитарная реакция стихает, по краям поражения остается плотная сеть глиальных волокон с новообразованными капиллярами и небольшим количеством периваскулярной соединительной ткани. В коре больших полушарий очаг инфаркта изолирован от мозговых оболочек и субарахноидального пространства слоем глиозной ткани, которая является производной молекулярного слоя коры полушарий. Мягкая и паутинная мозговые оболочки в процесс не вовлекаются и не влияют на заживление. Описанные реактивные и репаративные процессы в зоне инфаркта происходят в направлении от периферии к центру, поэтому разные участки этой зоны могут выглядеть неоднородно, особенно на ранних стадиях инфаркта.

РИС. 28.16 Старый инфаркт. Кистозные изменения произошли в результате деструкции коры мозга на месте инфаркта.

Микроскопическая картина и развитие *геморрагического инфаркта* подобны таковым ишемического инфаркта, но отличаются наличием экстравазации крови и резорбции. У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, геморрагические инфаркты могут сочетаться с обширными внутримозговыми гематомами. Венозные инфаркты чаще всего являются геморрагическими и возникают вследствие тромбоза верхнего сагиттального синуса или глубоких вен головного мозга. Карциномы, фокальные инфекционные процессы и другие состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, увеличивают риск тромбоза вен.

Инфаркт спинного мозга происходит при гипоперфузии или в результате поражения питающих артерий, отходящих от ветвей аорты. Окклюзия передней спинномозговой артерии наблюдается реже и ассоциирована с эмболией или васкулитами.

Клинические признаки. Неврологический дефицит при инфарктах головного мозга определяется локализацией очага в большей степени, чем основным патологическим состоянием. Как правило, у пациента быстро (в течение нескольких минут) развиваются соответствующие симптомы, которые могут нарастать в ближайшие часы после эпизода ишемии. При восстановлении кровоснабжения в переходной области обратимых изменений и при регрессе перифокального отека выраженность симптомов может уменьшиться. В целом отмечается тенденция к медленному регрессу нарушений в течение нескольких месяцев. Поскольку ишемические инсульты чаще обусловлены атеросклеротическими процессами, то помимо основного заболевания факторами риска являются генетическая предрасположенность и образ жизни.

ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Наиболее важными последствиями артериальной гипертензии с точки зрения поражения головного мозга являются лакунарные инфаркты, щелевидные кровоизлияния и гипертензивная энцефалопатия, а также массивные гипертензивные внутримозговые кровоизлияния. Частота этих состояний постепенно снижается благодаря профилактическому скринингу артериальной гипертензии и активной гипотензивной терапии.

Лакунарные инфаркты

В результате артериальной гипертензии происходят изменения в стенке перфорирующих артерий и артериол, которые кровоснабжают базальные ядра и белое вещество полушарий головного мозга, а также ствол мозга. Идет процесс склерозирования артериол, при котором вероятна окклюзия сосуда. Изменения в структуре стенок сосуда подобны системным изменениям, происходящим у пациентов с артериальной гипертензией (*см.* главу 11).

Важным клинико-патологическим следствием поражения артерий ЦНС является развитие единичных или множественных микроинфарктов — *лакун* (рис. 28.17). Лакуны представляют собой полости шириной не более 15 мм и локализуются, как правило, в чечевицеобразном ядре, таламусе, внутренней капсуле, глубоком белом веществе, хвостатом ядре и мосте мозга (в порядке убывания частоты). При микроскопическом исследовании эти полости представляют собой участки некротизированной ткани с рассеянными в ней макрофагами, наполненными липидами, которую окружает слой глиозных клеток. В зависимости от локализации в пределах ЦНС лакуны могут быть бессимптомными либо проявляться выраженным неврологическим дефицитом. В области пораженных сосудов также может отмечаться расширение периваскулярных пространств (пространства Вирхова–Робина. — *Прим. научн. ред. перев.*), которое, однако, не связано с формированием зоны инфаркта и нарушением неврологических функций.

РИС. 28.17 Лакунарные инфаркты в хвостатом ядре и скорлупе (*стрелки*).

Щелевидные кровоизлияния

При артериальной гипертензии возможны разрывы сосудов мелкого калибра, что приводит к небольшим кровоизлияниям. Со временем кровь рассасывается и остается окруженная буроватой зоной щелевидная полость (отсюда и название — *щелевидные кровоизлияния*). При микроскопическом исследовании определяются фокальная деструкция ткани с отложением пигмента в макрофагах и глиоз.

Гипертензивная энцефалопатия

Острая гипертензивная энцефалопатия — это клинический синдром, который развивается у пациента со злокачественной гипертензией и проявляется общемозговой симптоматикой (головные боли, рвота, судороги, спутанность сознания, иногда угнетение сознания до комы). Необходимы быстрые мероприятия по снижению внутричерепного давления, поскольку синдром часто не регрессирует самостоятельно. При аутопсии выявляется отек головного мозга с признаками вклинения или без них. При микроскопическом исследовании определяются петехии и фибриноидный некроз артериол серого и белого вещества.

У пациентов через много месяцев и лет в сером веществе (кора, таламусы, базальные ядра) и белом веществе (семиовальный центр) формируются множественные двухсторонние инфаркты. Наблюдается

также синдром, характеризующийся деменцией, нарушением походки и псевдобульбарными симптомами, часто присутствует очаговый неврологический дефицит. Это состояние называют *сосудистой* (*мультиинфарктной*) *деменцией*. Оно вызвано множественными очаговыми поражениями сосудов головного мозга: (1) атеросклерозом; (2) тромбозом и окклюзией сосудов эмболами из сонных артерий или камер сердца; (3) склерозом церебральных артериол вследствие хронической гипертензии. Если область поражения охватывает обширные участки белого вещества головного мозга (что приводит к гибели аксонов и очаговой демиелинизации), данное состояние называют *болезнью Бисвангера*. «Избирательное» поражение белого вещества головного мозга можно клинически и с помощью методов нейровизуализации отличить от других заболеваний, также сопровождающихся поражением белого вещества больших полушарий головного мозга.

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

Кровоизлияние может произойти в любом участке ЦНС. В ряде случаев кровоизлияния вторичны по отношению к инфаркту, возникшего, например, на фоне частичной и преходящей окклюзией сосуда, и локализуются в его зоне, например на границе артериальных бассейнов. Первичные кровоизлияния в эпидуральном или субдуральном пространстве имеют в основном травматическое происхождение (*см.* ранее раздел «Травматические повреждения»). Кровоизлияния в паренхиму мозга и субарахноидальное пространство, напротив, чаще являются проявлением основного цереброваскулярного заболевания, хотя и такие кровоизлияния могут быть и при травмах.

Внутримозговое кровоизлияние

Спонтанные (нетравматические) внутримозговые кровоизлияния обычно происходят у лиц среднего и пожилого возраста. Пик частоты приходится на ≈ 60 лет. В большинстве случаев причиной является разрыв мелкой мозговой артерии. Кровоизлияния в области базальных ядер и таламуса относятся к субкортикальным кровоизлияниям, а в доли больших полушарий — к лобарным. В основе этиологии этой разновидности цереброваскулярных заболеваний лежат два процесса: артериальная гипертензия и церебральная амилоидная ангиопатия. Кроме того, определенную роль играют другие местные и системные факторы, которые могут вызвать или способствовать развитию нетравматического повреждения: нарушения гемостаза, опухоли, васкулиты, аневризмы и сосудистые мальформации.

Артериальная гипертензия — наиболее частая причина первичных внутримозговых кровоизлияний, на долю которой приходится более 50% всех мозговых кровоизлияний и ≈ 15% летальных исходов среди лиц, страдающих хронической артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия вызывает изменения в сосудистой стенке, ускоряет атеросклеротические процессы в крупных артериях, гиалиновый артериолосклероз и пролиферативные и некротические изменения артериол на поздних стадиях заболевания. В результате гиалиноза стенки артериол истончены и подвержены разрывам. В ряде случаев при хронической артериальной гипертензии образуются так называемые *микроаневризмы Шарко–Бушара*, разрыв которых может стать источником кровоизлияний. Такие микроаневризмы следует отличать от мешковидных аневризм крупных сосудов головного мозга. Микроаневризмы Шарко–Бушара обнаруживаются в сосудах диаметром не более 300 мкм, преимущественно в области базальных ядер.

Морфология. Гипертензивные внутримозговые кровоизлияния локализуются в основном в области скорлупы (50–60%), а также таламуса, моста, гемисфер мозжечка (редко) и в других структурах головного мозга (рис. 28.18А). Острые кровоизлияния вне зависимости от этиологии характеризуются проникновением крови в вещество мозга с его смещением и сдавлением. На месте старых кровоизлияний в очаге деструкции мозга формируется полость с бурым ободком. При микро-

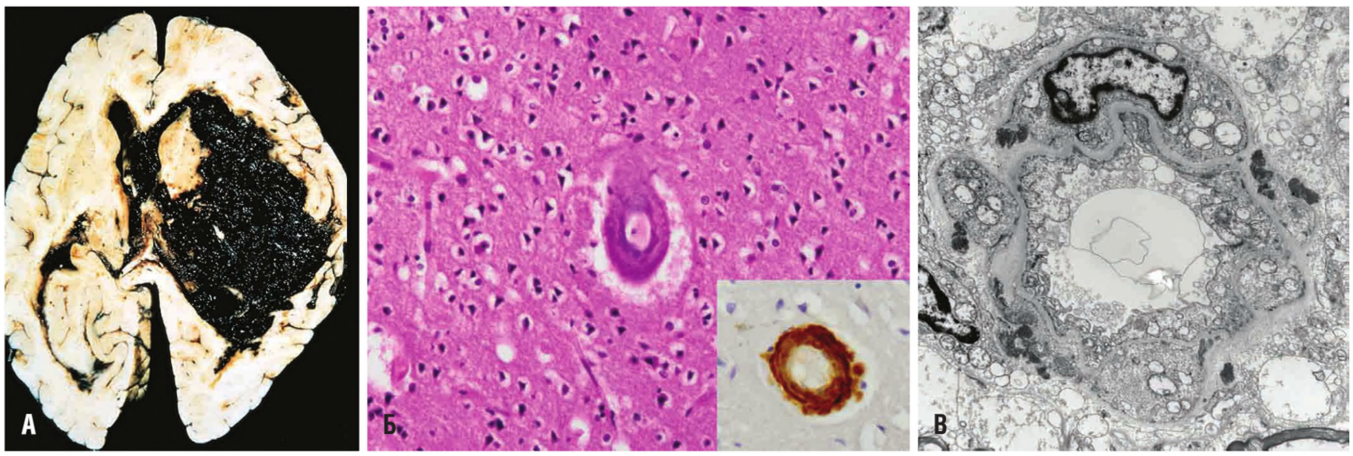


РИС. 28.18 **(А)** Массивное гипертензивное кровоизлияние с выходом крови в полость бокового желудочка. **(Б)** Отложения амилоида в кортикальной артериоле при церебральной амилоидной ангиопатии. *Врезка*: при иммуногистохимическом исследовании определяются отложения белка Аβ в стенке сосудов. **(В)** Электронная микрофотография осмиофильных гранул при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

скопическом исследовании свежего очага выявляются сгустки крови в центральной части, окруженные мозговой тканью с признаками отека и аноксических изменений в нейронах и клетках глии. Впоследствии отек регрессирует, на периферии очага определяются пролиферация реактивных астроцитов и скопление макрофагов, нагруженных липидами. Изменения на клеточном уровне такие же, как и при инфаркте ткани головного мозга.

Церебральная амилоидная ангиопатия — это состояние, при котором амилоидпродуцирующие белки, практически те же, что участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера ($A\beta_{40}$; *см.* далее) откладываются в стенках менингеальных и кортикальных сосудов среднего и малого калибра. Эти отложения снижают прочность сосудистой стенки и увеличивают риск кровоизлияния. Для болезни Альцгеймера характерна взаимосвязь между полиморфизмом гена, кодирующего аполипопротеин Е (апоЕ), и риском развития болезни. Аналогичным образом генотип апоЕ влияет на риск повторных кровоизлияний при спорадической церебральной амилоидной ангиопатии. Наличие аллелей ε2 или ε4 увеличивает риск повторного кровотечения. Одни мутации гена, кодирующего амилоидный белок-предшественник (APP), вызывают семейные формы болезни Альцгеймера, другие являются причиной аутосомно-доминантных форм церебральной амилоидной ангиопатии.

Морфология. Область поражения при церебральной амилоидной ангиопатии обычно ограничена лептоменингеальными и кортикальными артериолами и капиллярами. Описано также поражение молекулярного слоя коры мозжечка. Пораженные сосуды на срезах при микроскопическом исследовании выглядят ригидными, с зияющим просветом, имеющим на срезе округлый профиль. Фиброз отсутствует, характерны плотные неравномерные отложения амилоида (*см.* рис. 28.18Б).

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — это редкое наследственное заболевание, вызванное мутациями гена, кодирующего рецептор Notch-3 [17]. Течение заболевания характеризуется повторными инфарктами в веществе мозга (чаще, чем кровоизлияния) и деменцией. Гистологическое исследование выявляет аномалии строения белого вещества головного мозга и лептоменингеальных артерий (сходные изменения обнаруживаются в сосудах за пределами ЦНС), заключающиеся в концентрическом утолщении собственной и адвентициальной оболочек сосуда. В стенках пораженных сосудов при проведении электронной микроскопии выявляются базофильные PAS-положительные отложения, которые выглядят как осмиофильные компактные гранулы (*см.* рис. 28.18В). Кроме того, характерно уменьшение количества гладкомышечных клеток. Диагноз ставят на основании обнаружения этих отложений в сосудах других тканей (исследуют биоптаты кожи или мышц) или с помощью генетического исследования. Многие каузальные мутации приводят к нарушению формирования нормальной конформации внеклеточного домена белка Notch-3, в результате образуются характерные отложения эктодоменов Notch-3. Неясно, каким образом эти отложения связаны с самим заболеванием; предполагается, что белковый продукт экспрессии мутантного гена приобретает токсические свойства, отражающиеся на гладкомышечных элементах стенки сосуда [17].

Клинические признаки. Спонтанные внутримозговые кровоизлияния могут протекать достаточно тяжело при поражении обширных участков головного мозга и прорыве крови в желудочковую систему, при формировании малых геморрагических очагов течение заболевания инфарктоподобное или бессимптомное. В течение нескольких недель или месяцев происходит постепенное разрешение гематомы, в ряде случаев состояние пациента значительно улучшается. Неврологический дефицит определяется локализацией кровоизлияния.

Субарахноидальное кровоизлияние и разрыв мешковидных аневризм

Основной причиной клинически значимых субарахноидальных кровоизлияний является разрыв мешковидных аневризм. Также причинами субарахноидального кровоизлияния могут стать прорыв крови в субарахноидальное пространство из посттравматической гематомы, прорыв гипертензивного внутримозгового кровоизлияния в систему желудочков, сосудистые мальформации, гематологические заболевания и опухолевые процессы.

Мешковидные аневризмы — наиболее частый вид аневризм сосудов головного мозга. Также встречаются атеросклеротические (фузиформные, основная локализация — базилярная артерия), микотические, травматические и расслаивающие. Последние три вида аневризм, как и мешковидные аневризмы, часто поражают внутреннюю сонную артерию и чаще вызывают инфаркты, чем субарахноидальные кровоизлияния.

По новым данным нейровизуализации мешковидные аневризмы обнаруживают у ≈ 2% людей в популяции. Около 90% мешковидных аневризм локализуются вблизи основных мест ветвления сосудов системы внутренней сонной артерии (рис. 28.19). По данным аутопсий множественные аневризмы встречаются в 20–30% наблюдений.

Патогенез мешковидных аневризм. Этиология мешковидных аневризм неизвестна. В большинстве случаев они возникают спорадически, но генетическая предрасположенность тоже может играть существенную роль: установлена более высокая частота аневризм у ближайших родственников больных. Существует связь мешковидных аневризм с некоторыми заболеваниями, наследуемыми по законам Менделя (например, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, синдромом Элерса–Данло типа IV, нейрофиброматозом типа I и синдромом Марфана), а также с фиброзно-мышечной дисплазией экстракраниальных артерий и коарктацией аорты. Предрасполагающими факторами являются курение и артериальная ги-

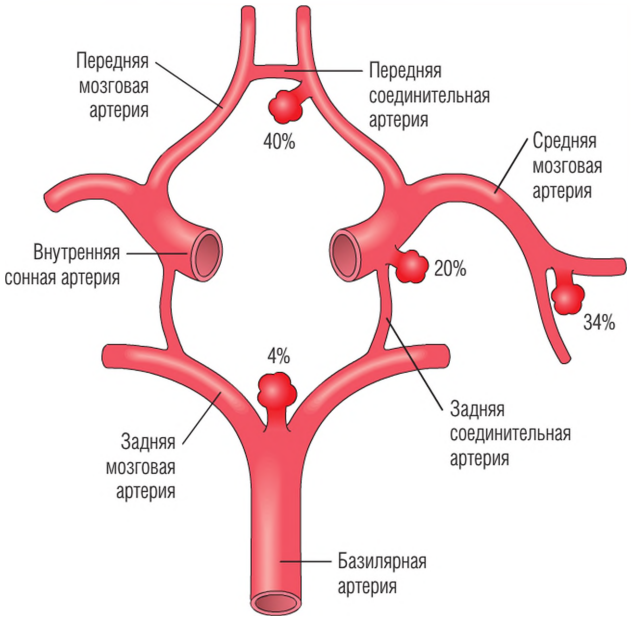


РИС. 28.19 Наиболее частая локализация мешковидных аневризм в виллизиевом круге.

пертензия (≈ 50% пациентов с аневризмами курят и имеют артериальную гипертензию). Хотя в некоторых случаях аневризмы считают врожденными, они отсутствуют на момент рождения и появляются уже в постнатальном периоде на фоне дефекта медиальной оболочки артерии.

Морфология. Мешковидная аневризма представляет собой тонкостенное выпячивание стенки артерии, чаще локализующееся в области отхождения артерии от виллизиева круга или от крупной артерии за его пределами. Размер мешковидных аневризм варьирует от нескольких миллиметров до 2–3 см. Эти аневризмы имеют ярко-красный цвет, блестящую поверхность и тонкую, прозрачную стенку (рис. 28.20). В стенке аневризматического мешка или в его просвете могут быть атеросклеротические бляшки, кальфицикаты или тромботические массы. Бурое окрашивание прилегающей мозговой ткани свидетельствует о перенесенном кровоизлиянии. Шейка аневризмы может быть узкой или широкой. Место разрыва обычно находится в области вершины купола аневризматического мешка, при этом кровь изливается в субарахноидальное пространство либо вещество мозга. Бывают и смешанные кровоизлияния. В стенке артерии вблизи шейки аневризмы часто наблюдаются утолщение интимы и постепенное истончение медии по мере приближения к аневризме. В области шейки мышечная прослойка становится еще тоньше и эластические структуры интимы практически исчезают, а в стенке аневризматического мешка они полностью отсутствуют. Стенка аневризматического мешка образована утолщенной гиалинизированной интимой. Адвентиция, покрывающая аневризму, является продолжением наружной оболочки несущей аневризму артерии.

Клинические признаки. Разрыв мешковидных аневризм, приводящий к клинически значимому субарахноидальному кровоизлиянию, чаще происходит в возрасте 40–50 лет, чаще у женщин. Частота кровоизлияний составляет ≈ 1,3% в год, причем вероятность разрыва коррелирует с размером аневризмы. При аневризмах, имеющих диаметр более 10 мм, риск кровоизлияния составляет ≈ 50% в год. Разрыв возможен в любой момент, но в ≈ 30% случаев он происходит на фоне резкого повышения внутричерепного давления, например при дефекации и во время оргазма. В момент внезапного излития крови под высоким давлением в субарахноидальное пространство человек испытывает нестерпимую головную боль, которую потом обычно описывает как «самую сильную боль за всю жизнь», и быстро теряет сознание. 25–50% пациентов умирают при первом разрыве, у выживших сознание часто вос-

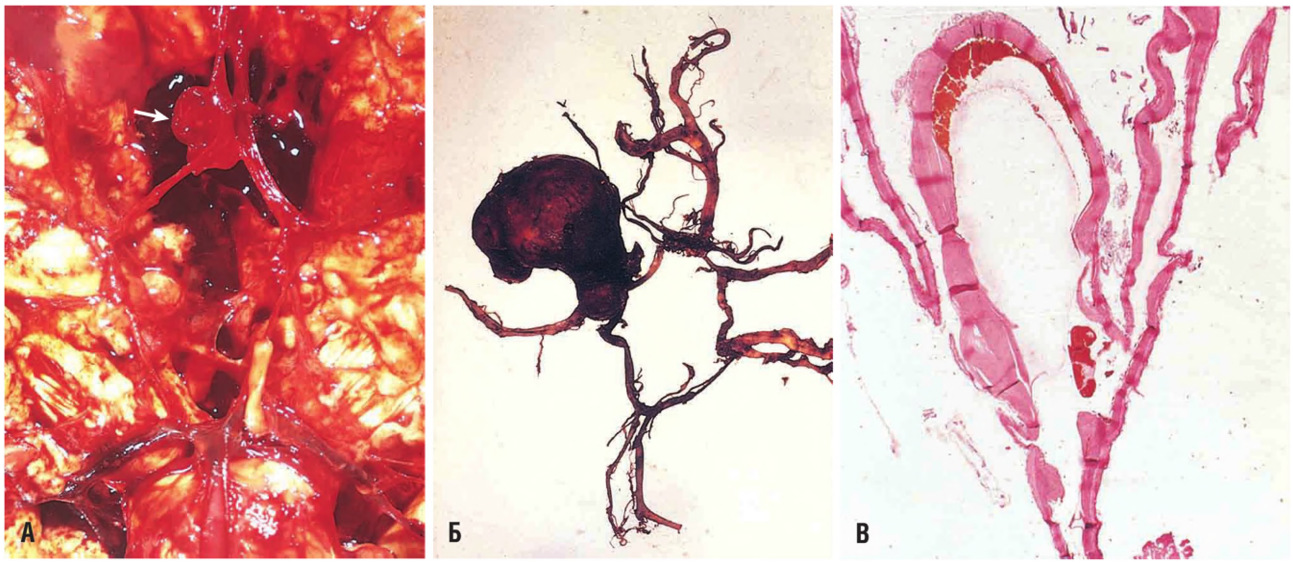


РИС. 28.20 **(А)** Аневризма передней мозговой артерии (*стрелка*) в основании головного мозга. **(Б)** Виллизев круг с большой аневризмой. **(В)** Мешковидная аневризма на разрезе: видна гиалинизированная фиброзная стенка аневризматического мешка (окрашивание гематоксилином и эозином).

станавливается в течение нескольких минут. У лиц, переживших разрыв аневризмы, нередки повторные кровоизлияния, но в настоящее время невозможно предсказать, у кого они произойдут. Каждое последующее кровоизлияние ухудшает прогноз.

Последствия попадания крови в субарахноидальное пространство подразделяют на острые, которые возникают в течение нескольких часов или дней после кровоизлияния, и поздние, связанные с репаративными процессами. В первые дни после субарахноидального кровоизлияния независимо от его этиологии существует высокий риск дополнительного ишемического повреждения головного мозга вследствие спазма сосудов вследствие присутствия крови в субарахноидальном пространстве. Эта проблема имеет важнейшее значение при субарахноидальных кровоизлияниях в основании головного мозга, которые могут вызвать спазм основных сосудов виллизиева круга. Предполагается, что в патогенезе этого реактивного процесса участвуют различные медиаторы, включая эндотелины, оксид азота и продукты арахидонового каскада. На стадии заживления формируется фиброз и образуются спайки, иногда приводящие к нарушению циркуляции или резорбции ликвора.

Сосудистые мальформации

Мальформации сосудов головного мозга подразделяют на 4 группы: артериовенозные мальформации, кавернозные мальформации, капиллярные телеангиэктазии и венозные ангиомы. При первых двух разновидностях возможны кровоизлияния и развитие неврологического дефицита.

Морфология. *Артериовенозные мальформации* вовлекают в субарахноидальном пространстве сосуды, проникающие в паренхиму мозга, или могут формироваться в глубине вещества головного мозга. Артериовенозные мальформации представляют собой сложно сплетенный клубок извилистых аномальных сосудов, через которые происходит артериовенозное шунтирование крови с высокой объемной скоростью. Сосуды в артериовенозных мальформациях расширены и окружены зоной глиоза, часто с признаками перенесенного ранее кровоизлияния. Некоторые сосуды артериального типа характеризуются удвоением и фрагментацией внутренней эластической мембраны, в то время как в стенке других сосудов отмечается выраженное утолщение или частичное замещение медии гиалинизированной соединительной тканью.

Кавернозные мальформации — это значительно расширенные слабоорганизованные сосудистые каналы с тонкими коллагенизированными стенками, между которыми отсутствуют элементы нервной ткани (это отличает их от капиллярных телеангиэктазий). Кавернозные мальформации отмечаются (в порядке убывания частоты) в мозжечке, мосте и субкортикальных структурах и характеризуются низкой объемной скоростью кровотока и отсутствием артериовенозного шунтирования. Вокруг кавернозных мальформаций часто обнаруживаются очаги старых кровоизлияний, инфарктов и кальцификаты. *Капиллярные телеангиэктазии* — это микроскопические фокусы дилатированных тонкостенных капилляров, разделенные относительно сохранной паренхимой мозга. Наиболее частая локализация — мост. *Венозные ангиомы* представляют собой скопления расширенных вен. *Болезнь Фуа–Алажуанина* (ангиодисгенетическая некротизирующая миелопатия) — это венозная ангиоматозная мальформация спинного мозга и его оболочек, чаще всего локализуется в пояснично-крестцовой области. При этой болезни развивается ишемическая миеломаляция с медленно прогрессирующим неврологическим дефицитом.

Клинические признаки. Артериовенозные мальформации являются наиболее частым видом клинически значимых сосудистых мальформаций. У мужчин они встречаются в 2 раза чаще, чем у женщин, пик частоты — между 10 и 30 годами. Артериовенозные мальформации манифестируют эпилептическими приступами, внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием. Как правило, артериовенозные мальформации локализуются в бассейне средней мозговой артерии, особенно ее задних ветвей. Большие артериовенозные мальформации у новорожденных могут приводить к хронической сердечной недостаточности из-за шунтирования крови, особенно мальформации вены Галена. Кавернозные мальформации — уникальная группа сосудистых мальформаций. Часто встречаются семейные формы кавернозных мальформаций, обусловленные различными мутациями [18]. Наличие множественных очагов является признаком аутосомно-доминантной формы заболевания с высокой пенетрантностью.

Инфекции

При инфекционных процессах поражение нервной ткани может происходить либо вследствие прямого повреждения нейронов и глиальных клеток инфекционным агентом, либо опосредованно — через воздействие токсинов, вырабатываемых микроорганизмами, деструктивной воспалительной реакции или иммуноопосредованных механизмов. Существует 4 основных пути проникновения возбудителя в нервную систему. *Гематогенный путь* наблюдается чаще всего. Возбудитель инфекции, как правило, проникает через артериальное русло, но ретроградное распространение через анастомозы с венами тоже возможно. *Прямой имплантационный путь* характерен для травм и врожденных пороков развития (например, менингомиелоцеле). *Местное распространение* из близлежащих областей возможно при воспалительных процессах (синогенных, отогенных, одонтогенных инфекциях, остеомиелите). Распространение инфекции *по периферическим нервам* типично для некоторых вирусных инфекций, например бешенства и опоясывающего герпеса. Общие вопросы патогенеза инфекционных процессов изложены в главе 8; здесь описаны некоторые формы инфекционного поражения ЦНС.

ОСТРЫЙ МЕНИНГИТ

Менингитом называют воспалительный процесс, затрагивающий паутинную и мягкую мозговые оболочки с накоплением воспалительного экссудата в субарахноидальном пространстве. *Менингоэнцефалит* — это

сочетание менингита с поражением паренхимы мозга. Этиология менингитов не всегда инфекционная; известен *химический менингит* (реакция на раздражающее вещество небактериального происхождения, присутствующее в субарахноидальном пространстве). Инфекционные менингиты подразделяют на *острые гнойные* (как правило, бактериальные), *асептические* (обычно вызванные острой вирусной инфекцией) и *хронические* (чаще всего туберкулезный, спирохетный или криптококковый). Это разделение основано на особенностях течения заболевания и характеристиках воспалительного экссудата при исследовании ликвора.

Острый гнойный менингит

Микроорганизмы-возбудители гнойного менингита разнообразны и зависят от возраста пациента. У новорожденных преобладают *E. coli* и стрептококки группы B, у людей преклонного возраста чаще выявляются *S. pneumoniae* и *L. monocytogenes*. У подростков и молодых взрослых самым частым возбудителем менингита является *N. meningitidis*. Внедрение в развитых странах вакцинации против *H. influenzae* значительно снизило частоту менингитов, вызванных этим возбудителем. В настоящее время частота менингитов, вызванных *S. pneumoniae*, в группе самого высокого риска (дети) значительно снизилась.

Наблюдаются типичная клиническая картина инфекционного процесса, симптомы раздражения мозговых оболочек и прочие неврологические симптомы: головная боль, светобоязнь, раздражительность, спутанность сознания. При исследовании ликвора определяются его помутнение вплоть до явных признаков гнойного экссудата, увеличение количества нейтрофилов до 90 тыс. в 1 мл, повышение содержания белка и снижение концентрации глюкозы. В мазке ликвора могут быть обнаружены бактерии, иногда за несколько часов до нейтрофилеза; бактерии также обнаруживаются в посевах. В отсутствие лечения может наступить летальный исход, но эффективная антибактериальная терапия значительно снижает его риск. Синдром Уотерхауза–Фридериксена возникает при менингите, осложнившемся септицемией с геморрагическими инфарктами надпочечников и петехиальными кровоизлияниями на коже (*см.* главу 24). Наиболее часто этот симптом наблюдается при менингококковом и пневмококковом менингите. У лиц с иммуносупрессией возбудителями гнойного менингита могут быть клебсиеллы или анаэробы, при этом нередки атипичное течение и нехарактерные для менингита изменения в ликворе, что затрудняет диагностику.

Морфология. Характерно снижение прозрачности ликвора, в некоторых случаях — наличие гноя. При остром менингите лептоменингеальный экссудат локализуется на поверхности головного мозга (рис. 28.21), оболочечные сосуды полнокровны и проминируют над поверхностью мозговых оболочек. При менингите, вызванном *H. influenzae*, типично скопление экссудата в области основания головного мозга, при пневмококковом менингите — на дорсальной поверхности вдоль верхнего сагиттального синуса. Из мест наибольшего скопления экссудата «дорожки» гноя идут вдоль поверхностных сосудов. При фульминантном менингите воспаление может распространяться в систему желудочков и приводит к развитию вентрикулита.

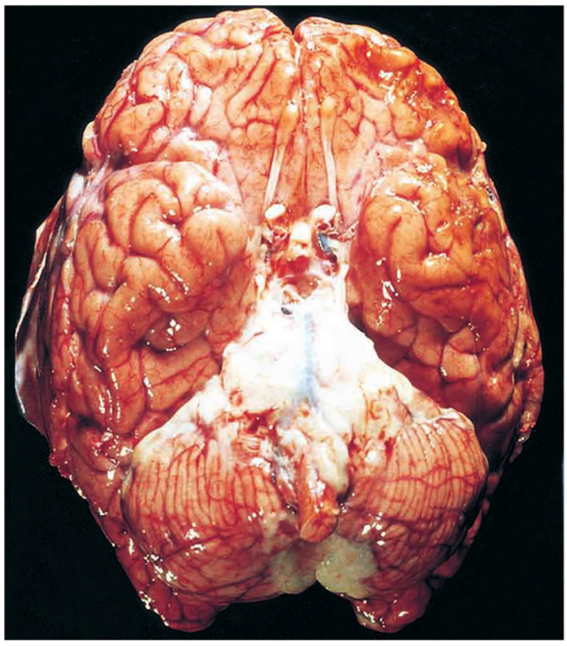


РИС. 28.21 Острый гнойный менингит. Толстый слой гнойного экссудата покрывает ствол и мозжечок; паутинная и мягкая мозговые оболочки утолщены [Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994].

При микроскопическом исследовании наиболее пораженных участков выявляется заполнение субарахноидальных пространств нейтрофилами, в менее тяжелых случаях они концентрируются вокруг лептоменингеальных сосудов. В отсутствие лечения обнаруживают разное содержание возбудителей при окрашивании по Граму, однако на фоне лечения этот метод часто дает отрицательные результаты. При фульминантном менингите отмечается воспалительная инфильтрация стенок лептоменингеальных вен и даже вещества мозга (*фокальный церебрит*). На фоне флебита могут происходить тромбоз и геморрагические инфаркты прилегающих участков головного мозга.

После перенесенного гнойного менингита возможно развитие лептоменингеального фиброза и гидроцефалии. При некоторых специфических инфекциях, особенно пневмококковом менингите, полисахариды из капсулы бактерий образуют желеобразный экссудат, который индуцирует фиброз паутинной мозговой оболочки — *хронический адгезивный арахноидит*.

Острый асептический менингит

Асептический менингит — это заболевание, при котором на фоне типичной клинической картины (относительно острое начало заболевания, менингеальный синдром, лихорадка, угнетение сознания) при исследованиях ликвора возбудителя не выявляют. Термин «асептический менингит» нельзя считать удачным, поскольку в большинстве случаев менингит имеет вирусную этиологию, изредка бактериальную. Течение заболевания менее стремительное, чем при гнойном менингите, состав ликвора также отличается. При асептическом менингите наблюдаются лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение уровня белка

и практически нормальная концентрация глюкозы. Асептические менингиты, как правило, разрешаются спонтанно, необходимо лишь симптоматическое лечение.

Примечательно, что даже при использовании молекулярно-биологических методов диагностики этиологический фактор удается выявить только в некоторых случаях [19]. Спектр возбудителей асептического менингита зависит от географической зоны и времени года. Симптоматика, напоминающая асептический менингит, наблюдается при прорыве содержимого эпидермоидных кист в субарахноидальное пространство или интратекальном введении раздражающего вещества (*химический менингит*). В этих случаях ликвор остается стерильным, но выявляются нейтрофильный плеоцитоз и высокий уровень белка на фоне, как правило, нормальной концентрации глюкозы.

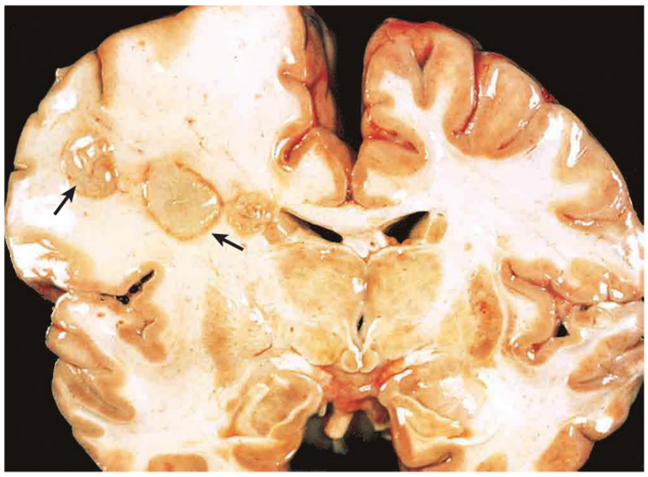


РИС. 28.22 Абсцессы лобной доли (*стрелки*).

ОСТРЫЕ ЛОКАЛЬНЫЕ ГНОЙНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Абсцесс головного мозга

Абсцессы головного мозга формируются после прямой имплантации микроорганизмов, проникновения локальной инфекции из соседних областей (мастоидит, синуситы) или в результате распространения возбудителей гематогенным путем (как правило, при локализации инфекционного очага в сердце, легких, дистальных костях, а также после экстракции зубов). Предрасполагающими факторами являются *острый бактериальный эндокардит* (при нем нередко возникают множественные абсцессы), *врожденные пороки сердца* со сбросом крови справа налево и отсутствием микроорганизмов в легочной ткани, *хронический сепсис легких*, наблюдаемый при бронхоэктазах, *иммуносупрессия*. У пациентов без иммуносупрессии самыми частыми возбудителями являются стрептококки и стафилококки.

Морфология. Абсцессы представляют собой отграниченные образования с колликвационным некрозом в центре и зоной фиброза и перифокального отека на периферии (рис. 28.22). При микроскопическом исследовании вокруг зоны некроза выявляется формирование неоваскуляризированной грануляционной ткани, которая вызывает выраженный вазогенный отек. Коллагеновая капсула абсцесса формируется посредством фибробластов, мигрирующих из стенок сосудов. Снаружи капсулы находится зона реактивного глиоза с многочисленными гемистоцитарными астроцитами.

Абсцессы головного мозга вызывают деструкцию ткани, поэтому в клинических проявлениях присутствует не только общемозговая симптоматика, но и очаговый неврологический дефицит. Внутричерепное давление достигает верхних пределов нормы, отмечается нейтрофилез, но уровень глюкозы остается в норме. Возможно наличие явного источника инфекции либо мелкого бессимптомного очага воспаления. Повышенное внутричерепное давление и дислокация головного мозга могут привести к смерти больного, а прорыв абсцесса может вызвать вентрикулит, менингит и синус-тромбоз. Хирургическое дренирование и антибиотики — основные методы лечения, благодаря которым на сегодняшний день смертность при абсцессах мозга не превышает 10%.

Субдуральная эмпиема

Бактериальные и в ряде случаев грибковые инфекции костей черепа или придаточных пазух носа могут распространяться в субдуральное пространство, вызывая развитие субдуральной эмпиемы (скопление гноя в субдуральном пространстве). Прилегающая паутинная мозговая оболочка и субарахноидальное пространство в воспалительный процесс, как правило, не вовлекаются, но распространенная субдуральная эмпиема сама по себе может вызывать масс-эффект. Кроме того, возможно развитие тромбофлебита мостиковых вен, проходящих в субдуральном пространстве, вследствие чего происходят окклюзия вен и инфаркт головного мозга.

После адекватного дренирования эмпиемы больной выздоравливает, в исходе заболевания остается только зона утолщения твердой мозговой оболочки. Симптоматика типична для инфекционного процесса. Характерны повышение температуры у большинства пациентов до фебрильной, наличие головной боли и ригидности затылочных мышц. В отсутствие лечения наблюдаются очаговый неврологический дефицит и угнетение сознания вплоть до комы. Состав ликвора при субдуральной эмпиеме не отличается от изменений, характерных для абсцессов головного мозга, поскольку оба состояния относятся к параменингеальным инфекционным процессам. При своевременном выявлении и лечении обычно наступает полное выздоровление.

Эпидуральный абсцесс

Эпидуральный абсцесс, обычно ассоциированный с остеомиелитом, как правило, возникает из близлежащего очага инфекции (синуситы, операционная рана). Если абсцесс локализован в спинальном эпидуральном пространстве, то происходит компрессия спин-

ного мозга, при которой нужно немедленное нейрохирургическое вмешательство.

ХРОНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Хронические бактериальные инфекции мозговых оболочек и головного мозга могут вызывать такие возбудители, как *M. tuberculosis*, *T. pallidum* и *Borrelia* spp.

Туберкулез головного мозга

Туберкулез головного мозга может быть изолированным инфекционным процессом или развиваться на фоне системной инфекции. Отсев возбудителя происходит из «немого» очага, локализованного, как правило, в легких. Возможно поражение мозговых оболочек, часто в сочетании с воспалительным процессом в мозговой ткани. (Поражение головного мозга при туберкулезе характерно для первичного туберкулеза с гематогенной диссеминацией, гематогенного генерализованного туберкулеза и его септических форм. — *Прим. научн. ред. перев.*)

Морфология. При макроскопическом исследовании в субарахноидальном пространстве выявляется желеобразный или фибринозный экссудат (как правило, в области основания мозга). Он облитерирует цистерны и окружает черепные нервы. В мягкой и паутинной мозговых оболочках могут обнаруживаться рассеянные белые гранулы. Наиболее часто наблюдается *диффузный менингоэнцефалит*. При микроскопическом исследовании определяются лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. При ярко выраженном воспалении образуются хорошо сформированные гранулемы, часто с казеозным некрозом и гигантскими клетками. В артериях, проходящих через субарахноидальное пространство, может развиваться *облитерирующий эндартериит* с воспалительными инфильтратами в стенках сосудов и выраженным утолщением интимы. При окрашивании на кислотоустойчивые микроорганизмы могут быть выявлены возбудители. Возможно распространение инфекции с током ликвора в сосудистые сплетения и эпендимальную выстилку желудочков мозга. При длительном персистировании воспалительного процесса развивается фиброзный адгезивный арахноидит с плотными спайками, более выраженный в основании мозга. В исходе такого арахноидита может развиваться гидроцефалия.

Другая форма заболевания — формирование солитарных или множественных внутрипаренхиматозных, четко отграниченных объемных образований, называемых *туберкуломами*, которые могут сочетаться с менингитом. Туберкуломы, достигая нескольких сантиметров в диаметре, вызывают значительный масс-эффект. При микроскопическом исследовании в центре туберкуломы обнаруживается зона казеозного некроза, окруженная типичной реактивной гранулематозной тканью; в «немых» очагах могут быть кальцификаты.

Клинические признаки. У пациентов с туберкулезным менингитом отмечают такие симптомы, как головная боль, общее недомогание, спутанность сознания и рвота. В ликворе определяется умеренный плеоцитоз за счет полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток, уровень белка значительно повышен, концентрация глюкозы обычно остается в пределах нормы или понижена. Наиболее серьезными осложнениями хронического туберкулезного менингита являются арахноидальный фиброз, вследствие которого развивается гидроцефалия, и облитерирующий эндартериит, приводящий к окклюзии сосудов и инфарктам головного мозга. При поражении спинного мозга в процесс вовлекаются мозговые оболочки, а в ряде случаев и корешки спинномозговых нервов. При туберкуломах присутствует типичная для объемных образований головного мозга симптоматика, поэтому нужна дифференциальная диагностика между туберкулезным поражением и опухолями.

У больных СПИДом особенности течения туберкулеза зачастую не отличаются от развития этого заболевания у людей без иммунодефицита, однако реакции организма могут быть менее выраженными. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных повышается риск развития инфекции, вызванной *M. avium-intracellulare*, особенно диссеминированной формы. Туберкуломы содержат скопления макрофагов, заполненных микроорганизмами. Гранулематозная реакция может быть слабой или вовсе отсутствовать.

Нейросифилис

Нейросифилисом называют манифестацию третичного сифилиса. Нейросифилис наблюдается у ≈ 10% лиц, не получавших лечение. Основные формы нейросифилиса — *менингососудистый нейросифилис*, *паретический нейросифилис* и *спинная сухотка*. Клиническая картина зачастую стертая и, как правило, объединяет симптомы спинной сухотки и парезов (*табопаралич*). У ВИЧ-инфицированных риск развития нейросифилиса повышен, особенно в форме острого сифилитического менингита (или менингососудистой болезни), поскольку у больного нарушен клеточный иммунитет, в силу чего наблюдается ускоренное прогрессирование заболевания и оно протекает более тяжело.

Морфология. *Менингососудистый нейросифилис* — это хронический менингит с локализацией воспаления в области основания головного мозга, на выпуклой поверхности полушарий и в спинальных мозговых оболочках. Кроме того, возможно развитие облитерирующего эндартериита (*артериита Гюбнера*) и периваскулярной воспалительной реакции с преобладанием плазматических клеток и лимфоцитов. Гуммы (образования с большим содержанием плазматических клеток) локализуются в мозговых оболочках и могут проникать в вещество мозга.

Паретический нейросифилис вызывает возбудитель сифилиса *T. pallidum* после инвазии головного мозга. Прогрессирующий паралич характеризуется постепенным развитием умственной отсталости с аффективными нарушениями (включая бред величия), в исходе заболевания наблюдается выраженная деменция. При микроскопическом исследовании воспалительных очагов обнаруживают поражение коры преимущественно лобных долей, сопровождающееся утратой нейронов, пролиферацией нейроглии (палочковидных клеток), глиозом и депозитами железа. Последние выявляются периваскулярно в нейропиле при окрашивании берлинской лазурью. Депозиты образуются в результате

мелких кровоизлияний в местах повреждения сосудистой стенки. Также могут присутствовать трепонемы. Часто развиваются гидроцефалия и поражение эпендимальной выстилки с субэпендимальной пролиферацией клеток глии (*гранулярный эпендимит*).

Спинная сухотка — результат поражения возбудителем сифилиса чувствительных корешков, в результате наблюдаются проприоцептивные нарушения и атаксия, утрата болевой чувствительности, что сопровождается травмированием кожи и суставов (*суставы Шарко*), характерные «простреливающие» боли и другие нарушения чувствительности, а также отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. При микроскопическом исследовании определяются деструкция аксонов и миелина в задних корешках, побледнение и атрофия задних столбов спинного мозга. В препаратах спинного мозга возбудители не выявляются.

Боррелиоз

Возбудителем боррелиоза (*болезни Лайма*) является спирохета *B. burgdorferi*, переносчиками которой служат различные виды иксодовых клещей. Поражение нервной системы называют *нейроборрелиозом*. Неврологические проявления широко варьируют и включают асептический менингит, парез лучевого нерва, полинейропатии и энцефалопатию. При аутопсии заболевание диагностируют редко, но выявляют фокальную пролиферацию микроглии в паренхиме головного мозга и рассеянные микроорганизмы во внеклеточном пространстве (с помощью окрашивания по Дитерле).

ВИРУСНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Вирусный менингоэнцефалит — это поражение паренхимы мозга вирусом, часто сочетающееся с воспалением мозговых оболочек (*менингоэнцефалит*) и иногда с поражением спинного мозга (*энцефаломиелит*).

Некоторые вирусы обладают тропностью к нервной ткани. Такая тропность имеет несколько форм: одни вирусы поражают отдельные виды клеток (например, олигодендроциты), другие — определенные области головного мозга (например, медиальные отделы височных долей или лимбическую систему).

Отличительной чертой некоторых вирусных заболеваний ЦНС, например опоясывающего герпеса, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, является латентность. Системные вирусные инфекции в отсутствие явных признаков проникновения вируса в ЦНС могут запускать иммуноопосредованные процессы, например перивенозную демиелинизацию (*см.* далее «Острый рассеянный энцефаломиелит и острый некротизирующий геморрагический энцефаломиелит»). Внутриутробные вирусные инфекции, например краснуха, являются причинами врожденных дефектов развития. Медленно прогрессирующие дегенеративные заболевания могут проявляться спустя многие годы после перенесенной вирусной инфекции; пример — *постэнцефалитический паркинсонизм* у лиц, переживших пандемию гриппа в 1918 г.

Арбовирусный энцефалит

Арбовирусы являются возбудителями эпидемического энцефалита, для которого характерны тяжелые последствия и высокая смертность. В Западном полушарии встречаются восточный и западный лошадиный энцефалиты, энцефалит Западного Нила, венесуэльский лошадиный энцефалит, американский энцефалит (Сент-Луис) и калифорнийский энцефалит, вызванный вирусом Ла Кросс. Японский энцефалит типа В наблюдают на Дальнем Востоке, австралийский энцефалит — в Австралии и Новой Гвинее, клещевой энцефалит — в России и Восточной Европе. У всех возбудителей арбовирусных энцефалитов (за исключением энцефалита, переносчиком которого являются клещи) есть организм-хозяин (животное) и переносчик (комар). У людей, заболевших арбовирусным энцефалитом, отмечается общемозговая симптоматика в виде судорог, спутанности или угнетения сознания вплоть до комы и делирия. Нередки разнообразные очаговые симптомы, например асимметрия рефлексов и парезы глазодвигательных мышц. Поражение спинного мозга при энцефалите Западного Нила вызывает полиомиелитоподобный синдром с параличами. Ликвор бесцветный, внутричерепное давление слегка повышено. Сначала отмечается нейтрофильный плеоцитоз, который быстро сменяется лимфоцитарным. Уровень белка повышается, концентрация глюкозы остается в норме.

Морфология. Энцефалиты, вызванные разными арбовирусами, имеют различные эпидемиологические особенности и прогноз, но сходную гистологическую картину (если не учитывать различия в степени тяжести и протяженности поражения ЦНС). Характерны лимфоцитарный менингоэнцефалит (иногда с наличием нейтрофилов) и тенденция к периваскулярной воспалительной инфильтрации (рис. 28.23А). Характерны множественные небольшие очаги некроза в сером и белом веществе. Особенностью является некроз некоторых нейронов с последующим фагоцитозом детрита (*нейронофагия*). Микроглиальные клетки образуют мелкие агрегаты вокруг фокусов некроза — *микроглиальные узелки* (*см.* рис. 28.23Б). В тяжелых случаях может развиваться некротизирующий васкулит с фокальными кровоизлияниями. Некоторые вирусы возможно идентифицировать по наличию включений, но чаще всего обнаружить вирусные частицы удается с помощью комбинации ультраструктурного, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований [19].

Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го типа

Энцефалит, вызванный HSV-1, обычно наблюдается у детей и молодых взрослых. Лишь ≈ 10% заболевших лиц ранее перенесли герпетическую инфекцию. Самыми распространенными симптомами герпетического энцефалита являются эмоциональные, мнестические и поведенческие нарушения. Благодаря внедрению метода полимеразной цепной реакции для определения вирусных частиц в ликворе значительно улучшились диагностика и выявление больных с более легким течением заболевания. В настоящее время противовирусные препараты позволяют эффективно лечить это заболевание и значительно снизить смертность. У некоторых лиц энцефалит, вызванный

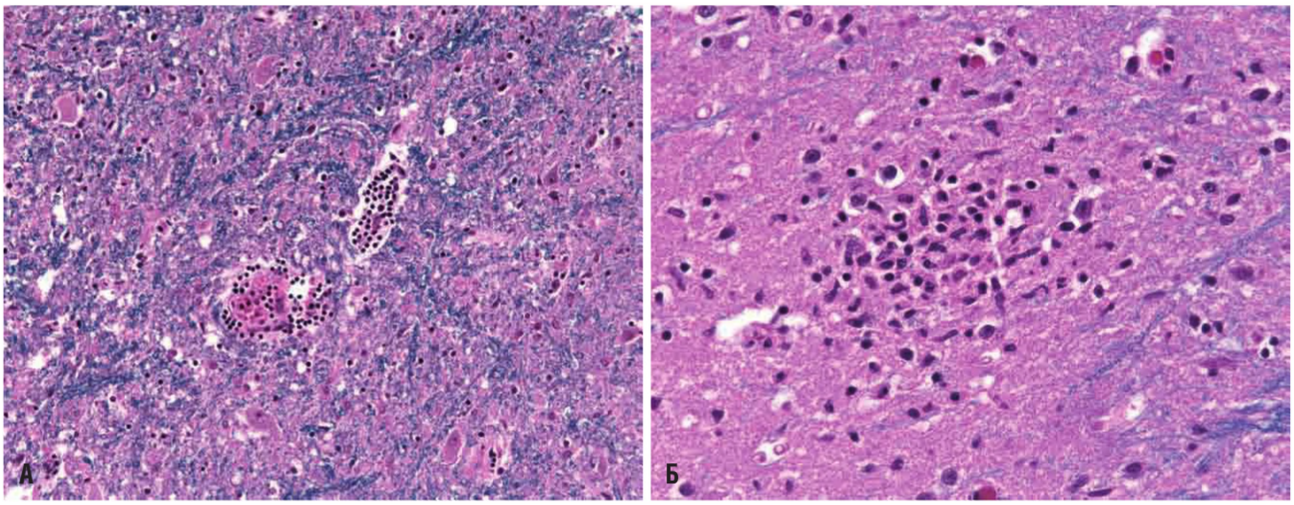


РИС. 28.23 Характерным признаком вирусного энцефалита являются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты **(А)** и микроглиальные узелки **(Б)**.

HSV-1, протекает подостро, но симптомы (слабость, сонливость, атаксия, судороги) сохраняются более длительное время (4–6 нед).

Морфология. Энцефалит, вызванный HSV-1, как правило, поражает нижние и медиальные отделы височных долей и орбитальные извилины лобных долей (рис. 28.24). Инфекция сопровождается некрозом ткани и кровоизлияниями в очагах наибольшего поражения. Характерны периваскулярные воспалительные инфильтраты и внутриядерные вирусные включения (тельца Коудри типа А) в нейронах и клетках. У пациентов с медленно протекающим энцефалитом, вызванным HSV-1, отмечается более распространенное поражение головного мозга.

Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 2-го типа

HSV-2 также может поражать ЦНС. У взрослых этот вирус является причиной менингита. У 50% младенцев, рожденных через естественные родовые пути женщинами с активной *первичной* генитальной герпетической инфекцией, развивается тяжелый энцефалит. На фоне активной ВИЧ-инфекции HSV-2 нередко вызывает острый некротизирующий геморрагический энцефалит.

Энцефалит, вызванный вирусом *varicella zoster*

Первичное инфицирование вирусом *varicella zoster* у детей проявляется *ветряной оспой*, которая, как правило, протекает без каких-либо признаков поражения нервной системы. Вслед за поражением кожи вирус внедряется в чувствительные волокна и проникает в тела чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев задних корешков или тройничных ганглиев. Реактивация инфекции во взрослом возрасте обычно проявляется *опоясывающим герпесом* — болезненными везикулезными высыпаниями в проекции одного или

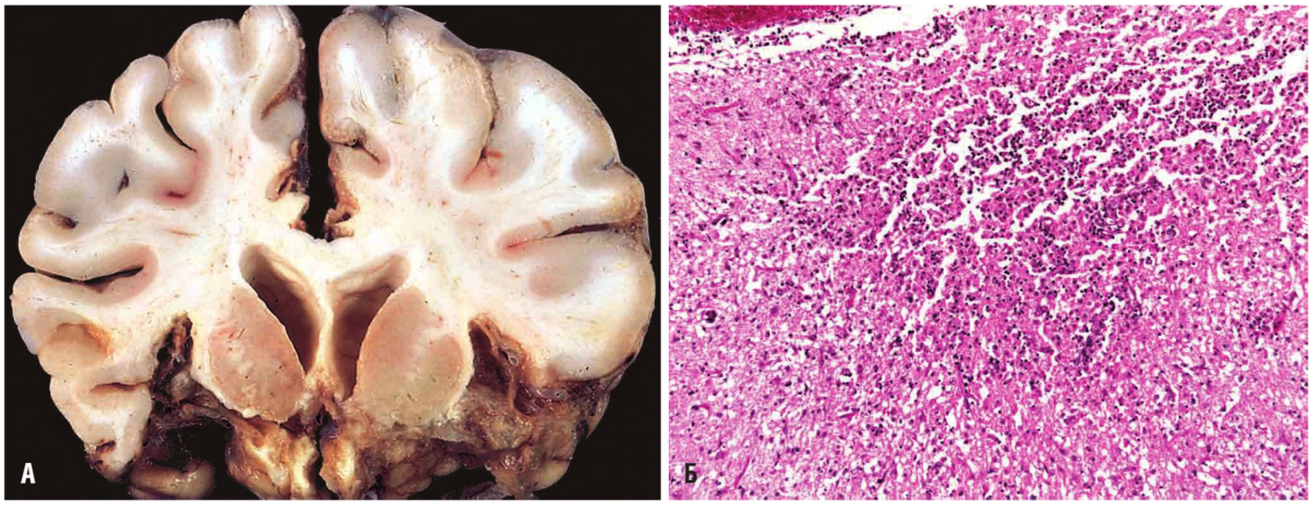


РИС. 28.24 **(А)** При энцефалите, вызванном HSV-1, определяются обширные зоны деструкции лобно-базальной и передней височной областей. **(Б)** Некротизирующий воспалительный процесс при энцефалите, вызванном HSV-1 [предоставлено Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA — А].

нескольких дерматомов. Реактивация вируса *varicella zoster* — спонтанный процесс, однако у некоторых людей, особенно старше 60 лет, может развиваться персистирующая постгерпетическая невралгия, которая характеризуется болезненными ощущениями при неболевых раздражениях.

Симптоматическое поражение ЦНС при опоясывающем герпесе наблюдается значительно реже, но протекает более тяжело. Вирус *varicella zoster* может вызывать гранулематозный артериит, при котором в некоторых наблюдениях с помощью иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии были выявлены вирионы. При иммунодефицитах возможно развитие острого энцефалита с множественными, четко очерченными очагами демиелинизации, на месте которых потом формируются очаги некроза.

Энцефалит, вызванный цитомегаловирусом

Поражение ЦНС этим вирусом происходит внутриутробно или на фоне иммунодефицита. В результате внутриутробного инфицирования отмечаются перивентрикулярный некроз, микроцефалия или перивентрикулярные кальцификаты. Цитомегаловирус — типичный возбудитель оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных, при этом прежде всего поражается ЦНС.

Морфология. При иммунодефиците поражение ЦНС проявляется чаще всего в виде подострого энцефалита, для которого характерны клетки с цитомегаловирусными включениями (*см.* рис. 8.15). Хотя цитомегаловирус может поражать все типы клеток в ЦНС (нейроны, глию, эпендиму, эндотелий), типична перивентрикулярная субэпендимальная локализация поражения. В результате развивается тяжелый некротизирующий геморрагический вентрикулоэнцефалит с вовлечением сосудистых сплетений. Кроме того, вирус может поражать каудальные отделы спинного мозга и спинномозговые корешки, вызывая болезненный радикулоневрит. При световой микроскопии определяются характерные для цитомегалии изменения клеток (укрупненные клетки с внутриядерными и цитоплазматическими включениями). Диагноз подтверждают с помощью иммуногистохимического исследования.

Полиомиелит

Благодаря вакцинации удалось достичь эрадикации полиомиелита практически во всем мире, но еще есть проблемные регионы. У неиммунизированных людей полиовирусная инфекция вызывает гастроэнтериты с субклиническим или умеренно тяжелым течением, напоминающие пикорнавирусную инфекцию. У небольшой части населения, подверженного развитию более тяжелых форм полиомиелита, наблюдается вторичное инфицирование нервной системы.

Морфология. В острых случаях выявляются периваскулярные скопления мононуклеарных клеток и нейронофагия в двигательных ядрах передних рогов спинного мозга. Воспалительный процесс обычно ограничивается передними рогами спинного мозга, но может распространяться на задние рога спинного мозга, оставляя на месте разрушенных участков ткани полости. Методом полимеразной цепной реакции *in situ* с обратной транскриптазой было установлено наличие полиовирусной РНК в мотонейронах передних рогов. Иногда вирус поражает двигательные ядра черепных нервов. При аутопсии пациентов, длительно живших после симптоматического полиомиелита, выявляют утрату нейронов и глиоз в пораженных передних рогах спинного мозга, остаточное воспаление, атрофию передних (двигательных) корешков спинномозговых нервов и нейрогенную атрофию денервированных мышц.

Клинические признаки. Заболевание начинается с симптомов раздражения мозговых оболочек с признаками асептического менингита со стороны ликвора[1]. В дальнейшем симптомы могут не нарастать либо появляются признаки поражения спинного мозга. При поражении спинальных мотонейронов развивается вялый паралич с мышечной атрофией и гипорефлексией в соответствующей области тела. При острой форме заболевания может наступить смерть вследствие паралича дыхательных мышц. Иногда заболевание осложняется миокардитом. Из-за деструкции мотонейронов возникают парез и параличи, а при поражении ядра диафрагмального нерва и мотонейронов, иннервирующих межреберные мышцы, развиваются тяжелые дыхательные нарушения, приводящие к глубокой инвалидизации пациента. *Постполиомиелитический синдром* возникает у пациентов в возрасте 25–35 лет после разрешения первичной инфекции и характеризуется снижением мышечной массы, прогрессирующей мышечной слабостью и болевым синдромом. Патогенез остается неясным.

Бешенство

Бешенство — это тяжелый энцефалит, передающийся человеку от больного животного при укусах. Обычно организмом-хозяином возбудителя являются собаки и дикие млекопитающие в естественной среде обитания. Контакт с больными особями определенных видов летучих мышей даже без укуса может привести к передаче вируса бешенства.

Морфология. При макроскопическом исследовании обращают на себя внимание выраженный отек и застой крови в сосудах. При микроскопическом исследовании отмечаются распространенные дегенеративные изменения в нейронах и воспалительная реакция, наиболее выраженная в стволе головного мозга. Также в процесс могут вовлекаться базальные ядра, спинной мозг и ганглии задних корешков спинномозговых нервов. Патогномоничным признаком заболевания при изучении ткани мозга под микроскопом являются тельца Бабеша–Негри, которые представляют собой овальные или округлые эозинофильные цитоплазматические включения, обнаруживаемые в пирамидных нейронах

[1] Полиомиелит имеет 4 периода развития: инкубационный, препаралитический, паралитический и период резидуальных изменений. Развернутой клинической картине поражения ЦНС предшествуют инкубационный и препаралитический периоды. В препаралитическом периоде наблюдаются симптомы тонзиллита, желудочно-кишечные нарушения и высокая температура. — *Прим. научн. ред. перев.*

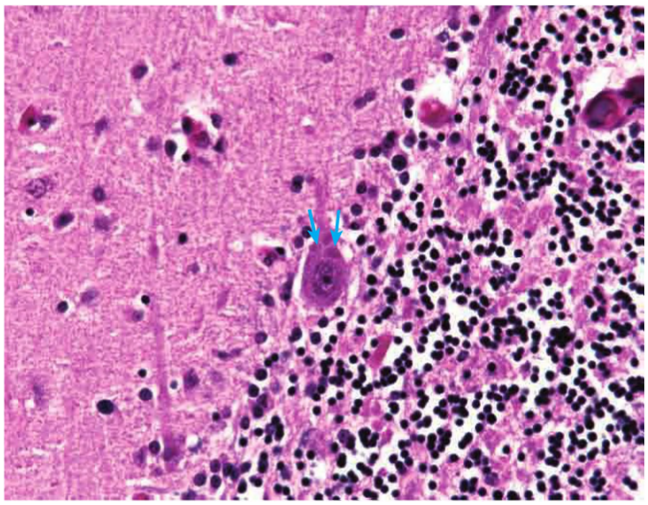


РИС. 28.25 Патогномоничным признаком бешенства являются эозинофильные тельца Бабеша–Негри, здесь — в грушевидных клетках Пуркинье (*стрелки*).

гиппокампа и грушевидных клетках Пуркинье в коре мозжечка — областях, для которых нехарактерны воспалительные изменения (рис. 28.25). Наличие вирусных частиц в тельцах Бабеша–Негри можно верифицировать с помощью ультраструктурного и иммуногистохимического исследований.

Клинические признаки. Вирус проникает в ЦНС из раны по периферическим нервам. Этому процессу соответствует инкубационный период заболевания (как правило, 1–3 мес), длительность которого зависит от расстояния между местом укуса и головным мозгом. Симптоматика начинается с неспецифических проявлений — общего недомогания, головной боли, лихорадки, однако парестезии в области раны становятся первым симптомом бешенства. По мере развития инфекционного процесса появляются симптомы повышенной возбудимости ЦНС: малейшее прикосновение вызывает болезненные ощущения с рефлекторными сокращениями мышц, нарастающими до судорог. Из-за контрактур глоточных мышц появляется пена у рта, характерна водобоязнь (избегание даже глотания воды). Присоединяются менингизм и вялые парезы. Период альтернирующей мании сменяется заторможенностью и угнетением сознания до комы, после чего наступает смерть от поражения дыхательного центра.

Энцефалит, вызванный вирусом иммунодефицита человека

До появления эффективных антиретровирусных препаратов патоморфологические изменения в нервной системе обнаруживали при аутопсии у 80–90% умерших от СПИДа. Эти изменения состояли в эффектах прямого воздействия на нервную систему ВИЧ, оппортунистических инфекций и первичной лимфомы ЦНС. С тех пор наблюдается снижение частоты этих вторичных нарушений при ВИЧ-инфекции на фоне интенсивной антиретровирусной терапии [20, 21].

ВИЧ-ассоциированный асептический менингит наблюдается в течение 1–2 нед сероконверсии у ≈ 10% больных; при этом могут быть выявлены антитела к ВИЧ и выделены вирусные частицы из ликвора. Нейропатоморфологические исследования ранней и острой фаз симптоматического или бессимптомного поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции выявили умеренный выраженный лимфоцитарный менингит, периваскулярное воспаление и слабую демиелинизацию в больших полушариях. Среди всех типов клеток в ЦНС только у микроглии присутствует комбинация рецепторов CD4 и хемокиновых рецепторов (CCR5 или CXCR4), которые позволяют развиться инфекционному процессу при влиянии ВИЧ [22]. При аутопсии пациентов, умерших в хронической фазе болезни, с соответствующей симптоматикой, как правило, выявляется ВИЧ-энцефалит.

Морфология. При микроскопическом исследовании ВИЧ-энцефалита наблюдается хроническая воспалительная реакция с распространенными микроглиальными узелками, иногда сочетающимися с фокусами некроза и реактивным глиозом (рис. 28.26). Микроглиальные узелки также обнаруживаются вблизи мелких сосудов, в которых наблюдается проминирование эндотелиальных клеток; периваскулярно располагаются пенистые клетки и макрофаги, наполненные пигментом. Эти изменения преобладают в субкортикальном белом веществе, промежуточном мозге и стволе мозга. Важным компонентом микроглиальных узелков являются многоядерные гигантские клетки макрофагального происхождения. В ряде случаев отмечается поражение белого вещества: характерные мультифокальные или диффузные участки побледнения миелина, отек аксонов и глиоз. ВИЧ можно идентифицировать в CD4-положительных мононуклеарных клетках и многоядерных макрофагах с помощью иммунопероксидазного метода и молекулярно-биологических исследований.

Когнитивные нарушения, умеренные или бурно развивающиеся, называют *ВИЧ-ассоциированной деменцией*. Они были обычным явлением до начала применения антиретровирусной терапии. Для заболевания нехарактерно наличие клинико-патоморфологических корреляций, тяжесть определяется распространенно-

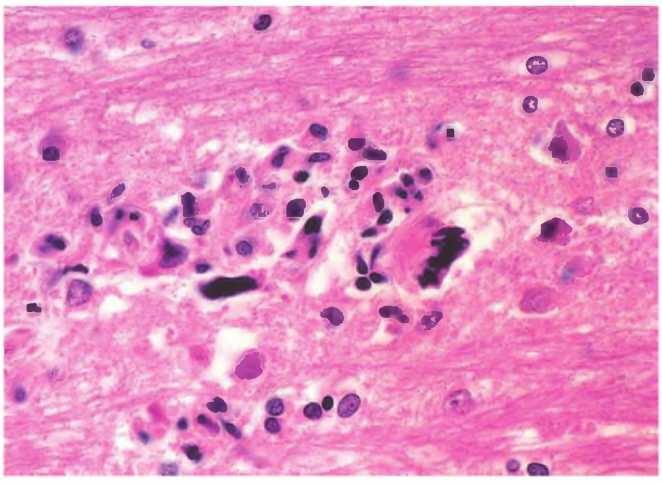


РИС. 28.26 ВИЧ-энцефалит. Обратите внимание на микроглиальные узелки и многоядерные гигантские клетки.

стью активированной микроглии в головном мозге, что не обязательно ассоциируется именно с ВИЧ. Предполагают, что существуют разнообразные механизмы повреждения нейронов при ВИЧ-энцефалите, включая цитокиновые пути и активацию каскада воспалительных реакций, а также спектр токсических эффектов ВИЧ-производных белков. Все предполагаемые механизмы так или иначе участвуют в патогенезе повреждения нейронов (*см.* главу 6).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — это вирусный энцефалит, вызываемый полиомавирусами JC, с преимущественным поражением олигодендроцитов, вследствие чего основным эффектом вирусной инфекции является демиелинизация. Практически во всех случаях прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия возникает на фоне иммунодефицитных состояний: хронических лимфо- и миелопролиферативных заболеваний, иммуносупрессивной терапии, химиотерапии и таргетной терапии моноклональными антителами к интегринам, а также ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Несмотря на то что большинство людей к 14 годам серопозитивны при обследовании на вирус JC, первичное инфицирование не приводит к манифестации заболевания. Считается, что прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия возникает в результате реактивации вируса на фоне иммунодефицита. У лиц с первичными проявлениями отмечаются фокальные и стойко прогрессирующие неврологические симптомы, при нейровизуализации выявляется распространенное, часто мультифокальное поражение больших полушарий или мозгового вещества мозжечка.

Морфология. В пораженной области определяются патологические зоны очаговой деструкции белого вещества, размер которых может варьировать от нескольких миллиметров до целой доли полушария (рис. 28.27). При микроскопическом исследовании типичного очага выявляется зона демиелинизации, расположенная чаще всего субкортикально, в центре которой рассеяны макрофаги, нагруженные липидами, и снижено количество аксонов. На границе очага обнаруживаются увеличенные ядра олигодендроцитов со стекловидными амфифильными включениями, которые содержат вирусные частицы (*см.* рис. 28.27, *врезка*). Вирусный антиген определяют с помощью иммуногистохимического исследования. В очаге могут быть причудливые гигантские астроциты с одним или несколькими неровными гиперхромными ядрами, соседствующие с типичными реактивными астроцитами.

Подострый склерозирующий панэнцефалит

Подострый склерозирующий панэнцефалит — редкое заболевание, которое характеризуется медленно прогрессирующими когнитивными нарушениями, спастичностью мышц конечностей и приступами судорог. Подострый склерозирующий панэнцефалит наблюдается у детей и молодых взрослых через несколько

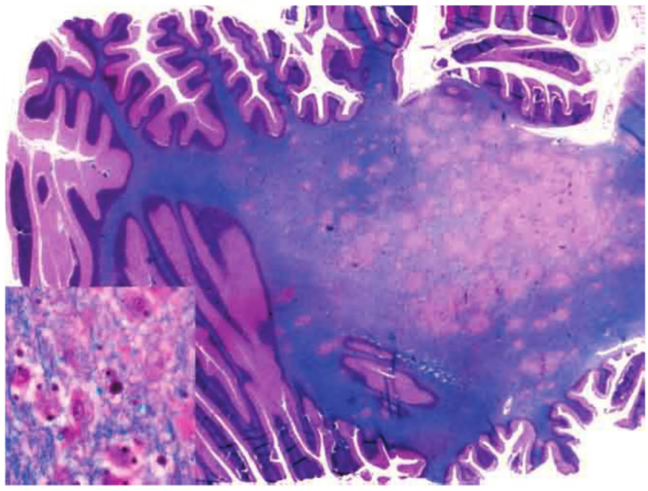


РИС. 28.27 Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. На срезе видны сливные очаги демиелинизации с нечеткими границами (окрашивание на миелин). *Врезка*: увеличенное в размерах ядро олигодендроцита вследствие вирусной инфекции.

месяцев или лет после перенесенной кори. Подострый склерозирующий панэнцефалит связан с персистирующей, но неактивной инфекцией ЦНС измененным вирусом кори. При развитии подострого склерозирующего панэнцефалита обнаруживаются изменения в некоторых генах РНК вируса, которые и приводят к развитию данного заболевания. При микроскопическом исследовании определяются повсеместный глиоз, дегенерация миелина, вирусные включения (преимущественно в ядрах олигодендроцитов и нейронов), воспаление белого и серого вещества и сеть нейрофибрилл. С помощью ультраструктурного исследования выявляются включения, содержащие нуклеокапсиды, характерные для вируса кори. При иммуногистохимическом исследовании можно обнаружить вирусный антиген. Благодаря внедрению всеобщей вакцинации была почти достигнута эрадикация заболевания, однако до сих пор есть сообщения о его развитии у неиммунизированных лиц.

ГРИБКОВЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Грибковое поражение ЦНС происходит прежде всего на фоне иммунодефицитных состояний, а головного мозга — в результате гематогенной диссеминации грибковой инфекции. Возбудителями являются *C. albicans*, *Mucor* spp., *A. fumigatus* и *C. neoformans*. В эндемичных районах такие микроорганизмы, как *H. capsulatum*, *C. immitis* и *B. dermatitidis*, могут поражать ЦНС вследствие первичного инфицирования легких или кожи, но чаще всего это происходит на фоне иммунодефицита.

Существует 3 основных варианта развития грибковой инфекции в ЦНС: хронический менингит, васкулит и поражение паренхимы. Васкулит наблюдается, как правило, на фоне мукоромикоза и аспергиллеза, при которых происходит непосредственная инвазия грибов в сосудистую стенку, а иногда на фоне кандидоза. Тромбоз сосудов приводит к инфарктам, зачастую

с ярко выраженным геморрагическим компонентом и вторичным инфицированием прорастающим грибом.

В большинстве случаев грибковой инфекции ЦНС происходит инвазия гриба в паренхиму, обычно проявляющаяся образованием гранулем или абсцессов в сочетании с менингитом. Наиболее часто поражение паренхимы наблюдается при кандидозе и криптококковой инфекции. Для кандидоза характерны множественные микроабсцессы с гранулемами или без них. Почти все виды грибов проникают в головной мозг гематогенным путем, но возможен и прямой путь, особенно при мукоромикозе, как правило на фоне СД с кетоацидозом.

Криптококковый менингит — типичная оппортунистическая инфекция на фоне ВИЧ-инфекции и СПИДа — может протекать фульминантно, приводя к летальному исходу в течение 2 нед, либо развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или лет. В ликворе содержится мало клеточных элементов, но характерен высокий уровень белка. Дрожжеподобные грибы с мукоидной капсулой можно выявить в ликворе путем окрашивания китайской тушью, а в срезах ткани — с помощью PAS-реакции, окрашивания муцикармином и импрегнации серебром.

Морфология. При криптококковой инфекции развивается хронический менингит с поражением оболочек базальных отделов головного мозга. Оболочки выглядят мутными и утолщенными за счет реактивной соединительной ткани, которая может препятствовать выходу ликвора из отверстий Люшка и Мажанди, приводя к развитию обструктивной гидроцефалии. На срезах головного мозга выявляются желеобразное вещество в субарахноидальном пространстве и мелкокистозное поражение паренхимы мозга по типу «мыльных пузырей», более выраженное в области базальных ядер и бассейна лентикулостриарных артерий (рис. 28.28А). Паренхиматозные очаги состоят из скоплений криптококков, находящихся в расширенных периваскулярных пространствах Вирхова–Робина с минимально выраженным воспалением и глиозом или без них (*см.* рис. 28.28Б). Оболочечные инфильтраты состоят из клеток, характерных для хронического воспаления, и фибробластов с примесью криптококков.

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Поражение ЦНС могут вызывать протозойные заболевания (включая малярию, токсоплазмоз, амебиаз и трипаносомоз), риккетсиозы (в т.ч. тиф и пятнистая лихорадка Скалистых гор) и паразитарные инвазии (в первую очередь цистицеркоз и эхинококкоз) (*см.* главу 8).

Токсоплазмоз головного мозга — еще один вид оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных. Симптомы поражения головного мозга *T. gondii* развиваются подостро, в течение 1–2 нед, и включают общемозговые или очаговые проявления. При КТ и МРТ выявляют множественные кольцевидные зоны накопления контрастного вещества, но эти изменения не являются патогномоничными, поскольку такая же картина может быть при лимфоме ЦНС, туберкулезе и грибковых инфекциях. В организме без иммунодефицита причиной токсоплазмоза головного мозга чаще всего является внутриутробное инфицирование. В головном мозге плода появляются множественные очаги некроза, которые могут кальцифицироваться, что нарушает развитие мозга.

Морфология. Токсоплазмоз ЦНС проявляется абсцессами головного мозга, которые обычно локализуются в коре вблизи границы с белым веществом и в глубинных ядрах, реже в мозжечке и стволе и крайне редко

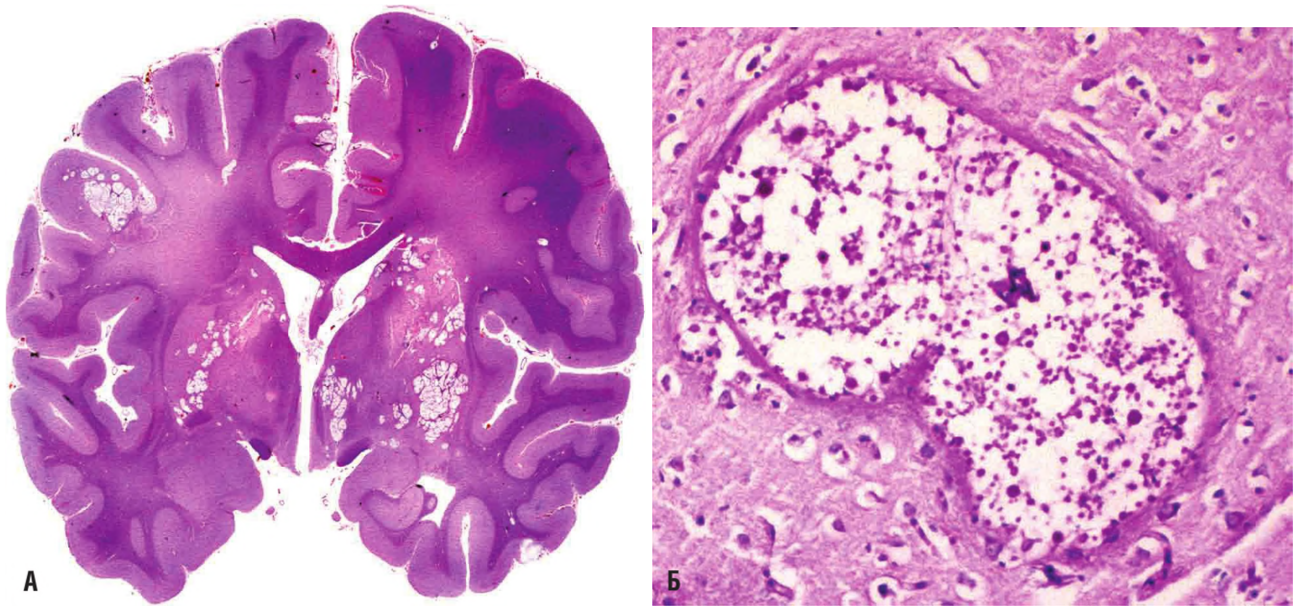


РИС. 28.28 Криптококковая инфекция. **(А)** На срезе мозга видны многочисленные очаги деструкции по типу «мыльных пузырей» из-за распространения микроорганизмов по периваскулярным пространствам. **(Б)** При большом увеличении в очаге поражения визуализируются криптококки.

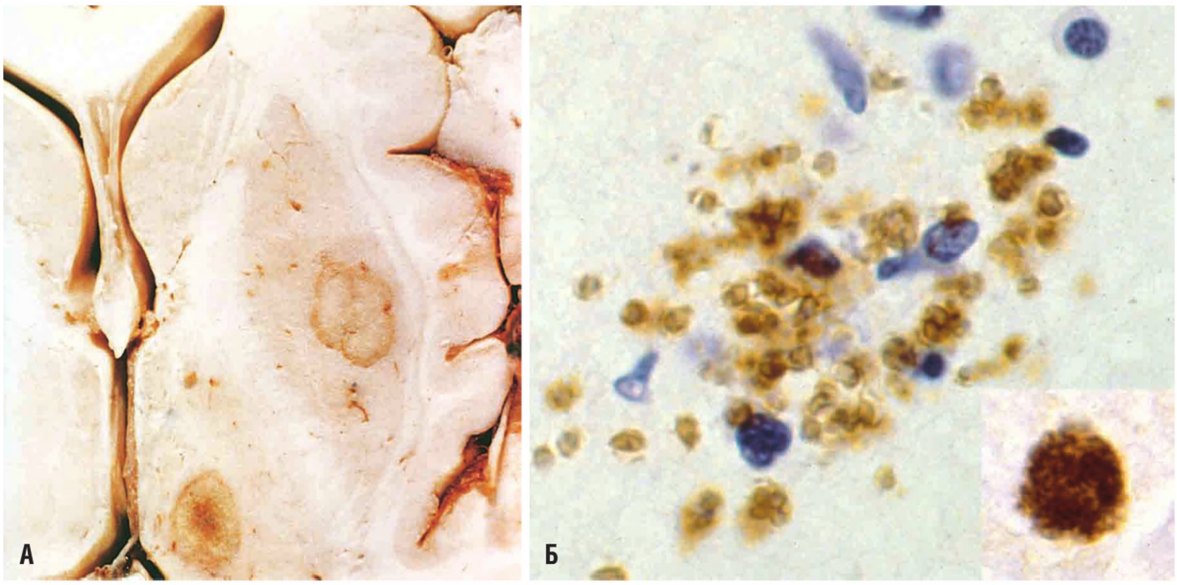


РИС. 28.29 **(А)** Абсцессы в скорлупе и таламусе при токсоплазмозе. **(Б)** Свободные трофозоиты, видимые при иммуногистохимическом исследовании. *Врезка*: псевдоциста с трофозоитами.

в спинном мозге (рис. 28.29). При остром поражении отмечаются зона центрального некроза в очагах, петехиальные кровоизлияния, окруженные зоной воспаления, макрофагальная инфильтрация и пролиферация сосудов. Свободные и инкапсулированные трофозоиты могут обнаруживаться на периферии очагов некроза (*см.* рис. 28.29Б). Микроорганизмы обычно выявляют с помощью окрашивания гематоксилином и эозином или по Гимзе, но более точный метод — иммуногистохимическое исследование. В сосудах вблизи очагов присутствует выраженная пролиферация интимы или васкулит с фибриноидным некрозом и тромбозами. После лечения в очагах остаются крупные, четко отграниченные области коагуляционного некроза, которые окружены макрофагами, нагруженными липидами. Рядом с очагами могут быть цисты и свободные трофозоиты, но их количество уменьшается (либо они отсутствуют, если терапия была эффективной). Хронический процесс характеризуется наличием мелких кистозных полостей с рассеянными макрофагами, нагруженными липидами и гемосидерином. Вокруг кистозных полостей располагается глиозно измененная мозговая ткань. Обнаружить возбудителя в старых очагах трудно.

Амебиаз головного мозга — это воспаление вещества головного мозга, вызванное амебами. Возбудители рода *Naegleria* являются причиной фатального, быстро прогрессирующего некротизирующего энцефалита. В случае инфицирования *Acanthamoeba* spp. наблюдается хронический гранулематозный менингоэнцефалит. Амеб бывает трудно отличить от активированных макрофагов (рис. 28.30). Визуализировать микроорганизмы позволяют PAS-реакция и импрегнация серебром с уротропином, однако для верификации нужна комбинация морфологического, иммунофлуоресцентного, культурального и молекулярно-биологического исследований.

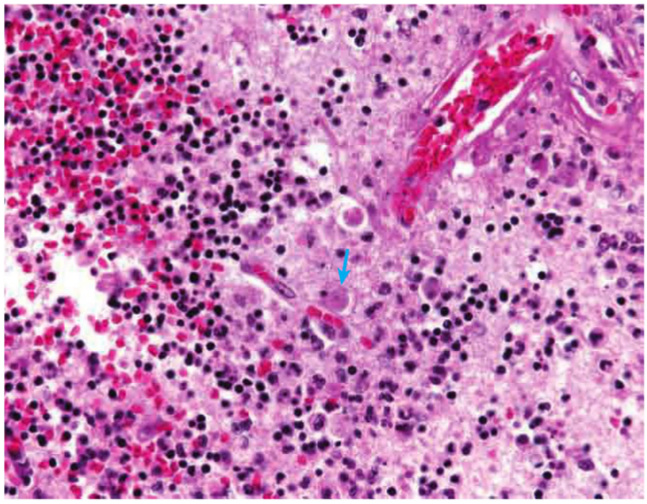


РИС. 28.30 Поражение мозжечка при амебном некротизирующем менингоэнцефалите (микроорганизм обозначен *стрелкой*).

Трансмиссивные губкообразные энцефалопатии

Прионы — это патологические формы клеточного белка, которые вызывают трансмиссивные нейродегенеративные заболевания (прионные болезни) [23, 24]. К этой группе относятся болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Герстмана–Штреусслера–Шейнкера, фатальная семейная инсомния и куру (у человека), а также скрейпи (у овец и коз), трансмиссивная энцефалопатия (у норок), хронический синдром истощения (у оленей и лосей) и синдром коровьего бешенства (у крупного рогатого скота). Несмотря на клинические различия

между отдельными заболеваниями данной группы, их этиология одинакова. Возбудителем служит *прионный белок* (PrP), который обусловливает распространение заболевания. Для прионных болезней характерна губкообразная дегенерация, обусловленная вакуолизацией нейронов и глиальных клеток. У заболевших людей, как правило, развивается деменция.

Патогенез и молекулярная генетика. Нормальный PrP — это клеточный белок нейронов, имеющий массу 30 кДа. Заболевание возникает, когда PrP претерпевает конформационные изменения, в результате которых нормальная изоформа, содержащая α-спирали (PrP^c), превращается в патологическую изоформу с конфигурацией β-складчатой структуры, обычно обозначаемую PrP^{sc} (от англ. scrapie — прионная болезнь мелкого рогатого скота) (рис. 28.31). В результате конформационных изменений PrP становится устойчивым к таким пищеварительным протеазам, как протеиназа К. Накопление PrP^{sc} в нервной ткани является причиной поражения ЦНС, однако механизм вакуолизации и последующей гибели нейронов остается неизвестным. Верификация наличия PrP^{sc} в ткани осуществляется методом вестерн-блоттинга экстракта ткани после частичного растворения с помощью протеиназы К.

Спонтанное изменение конформации белка, приводящее к формированию PrP^{sc} и развитию спорадического заболевания, происходит крайне редко, чаще изменение конформации ассоциируется с мутациями

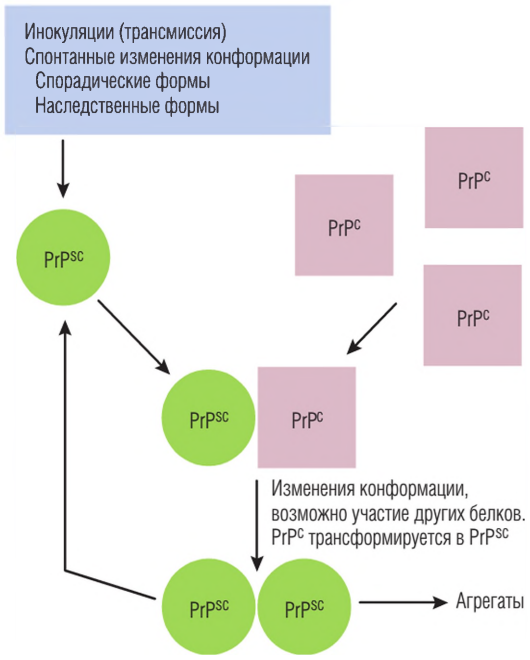


РИС. 28.31 Предполагаемый механизм трансформации PrP^c в PrP^{sc} в процессе межбелковых взаимодействий. Начальное появление молекул PrP^{sc} может происходить при инокуляции (как при заболеваниях с прямым путем передачи) или в результате спонтанных изменений конформации, вероятность которых крайне низка. Эффекты мутаций PrP^c заключаются в увеличении частоты изменений конформации, в результате PrP^{sc} способен трансформировать другие молекулы PrP^c в патологическую форму. В схеме не учтена роль других белков, вероятно участвующих в указанных процессах.

гена, кодирующего PrP^c (семейные формы болезни Крейтцфельда–Якоба, болезнь Герстмана–Штреуслера–Шейнкера и фатальная семейная инсомния). Вне зависимости от происхождения PrP^{sc} индуцирует конформационные изменения нормальных молекул PrP^c, что обусловливает размножение этого инфекционного агента.

Ген *PRNP*, кодирующий PrP, обладает высокой степенью консервативности. В основе семейных форм прионных болезней лежит ряд мутаций этого гена. Кроме того, для развития заболевания имеет значение полиморфизм кодона 129, кодирующего метионин либо валин. Среди заболевших болезнью Крейтцфельда–Якоба преобладают индивиды, гомозиготные по метионину либо валину, что позволяет предположить «защиту» от заболевания при гетерозиготности кодона 129. Примечательно, что такая «защита» проявляется и при ятрогенной форме болезни Крейтцфельда–Якоба. Было высказано предположение, что на агрегацию и конформационные изменения молекул PrP влияет аминокислота этого кодона [25].

Болезнь Крейтцфельда–Якоба

Самым распространенным прионным заболеванием является болезнь Крейтцфельда–Якоба, приводящая к быстро прогрессирующей деменции. Спорадические формы болезни Крейтцфельда–Якоба встречаются с частотой ≈ 1 случай заболевания на 1 млн населения и составляют ≈ 90% всех наблюдений, остальные 10% — это семейные формы, как правило вызванные мутациями гена *PRNP*, и трансмиссивные случаи. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–80 лет.

Описаны достоверные случаи ятрогенного заражения при пересадке роговицы, имплантации электродов и введении контаминированных препаратов человеческого гормона роста. Заболевание проявляется умеренными нарушениями памяти и поведения, вслед за которыми развивается быстро прогрессирующая деменция с непроизвольными резкими высокоамплитудными сокращениями мышц в ответ на неожиданную внешнюю стимуляцию (*миоклонический стартл-рефлекс*). В некоторых случаях наблюдается мозжечковая атаксия. Заболевание фатально, продолжительность жизни от начала симптомов составляет в среднем 7 мес, наблюдения, когда пациенты жили несколько лет, единичны. При исследовании головного мозга этих пациентов были выявлены распространенные атрофические изменения в сером веществе.

Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба

Начиная с 1995 г. в Великобритании стали регистрировать случаи заболевания, напоминающего болезнь Крейтцфельда–Якоба. Оно имело ряд особенностей и отличалось от типичной болезни Крейтцфельда–Якоба: заболевали молодые люди, на ранней стадии отмечались выраженные поведенческие нарушения, но прогрессирование происходило медленнее, чем при болезни Крейтцфельда–Якоба. Патоморфологические изменения были аналогичны болезни Крейтцфельда–Якоба, что указывало на тесную связь этих двух заболеваний.

Морфологически новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба характеризуется наличием множественных кортикальных бляшек, окруженных зоной губкообразной дегенерации. Мутации гена *PRNP* отсутствуют, почти у всех пациентов кодон 129 гомозиготен по метионину. Когда появилось сообщение о новом варианте болезни Крейтцфельда–Якоба с гомозиготностью по валину, был сделан вывод, что кодон 129 в большей степени влияет на инкубационный период, чем на предрасположенность к заболеванию [26]. Есть свидетельства, указывающие на связь нового варианта болезни Крейтцфельда–Якоба с синдромом коровьего бешенства, что ставит перед органами санитарно-эпидемиологического надзора ряд задач. Зафиксированы случаи передачи нового варианта болезни Крейтцфельда–Якоба через препараты крови.

Морфология. Прогрессирование деменции при болезни Крейтцфельда–Якоба настолько скоротечно, что макроскопически видимая атрофия головного мозга не успевает развиться. При микроскопическом исследовании патогномоничным признаком является губкообразная дегенерация в коре больших полушарий и нередко глубоких структур серого вещества (хвостатое ядро, скорлупа). Эти мультифокальные поражения приводят к неравномерному образованию в нейропиле мелких пустых вакуолей различного размера, которые иногда могут обнаруживаться вокруг ядра (рис. 28.32А). На поздних стадиях заболевания отмечаются выраженная деструкция нейронов и реактивный глиоз, в ряде случаев зоны вакуолизации превращаются в кистоподобные полости. Воспалительная инфильтрация отсутствует. При электронной микроскопии выявляется, что вакуоли ограничены мембранами и располагаются в цитоплазме отростков нейронов. *Бляшки куру* — это внеклеточные отложения агрегатов патологического белка. Они выявляются с помощью PAS-реакции и окрашивания конго красным. Для бляшек куру характерна локализация в мозжечке (*см.* рис. 28.32Б). При новом варианте болезни Крейтцфельда–Якоба они образуют в коре больших полушарий многочисленные очаги, окруженные зоной губкообразной дегенерации (*см.* рис. 28.32В). При всех формах прионных болезней иммуногистохимическое исследование позволяет выявить PrP^{sc}, устойчивый к протеиназе К.

Фатальная семейная инсомния

Фатальная семейная инсомния получила свое название из-за нарушений сна, характерных для начальной стадии заболевания. Фатальная семейная инсомния также ассоциируется со специфической мутацией гена *PRNP*. Мутация, приводящая к замене аспартата на аспарагин в кодоне 178 гена, кодирующего PrP^{c}, вызывает фатальную семейную инсомнию при наличии в аллеле гена *PRNP* метионина в кодоне 129, но при наличии в этом кодоне валина развивается болезнь Крейтцфельда–Якоба. Влияние данных аминокислот на фенотип заболевания неясен. Фатальная семейная инсомния обычно длится не более 3 лет, к бессонице присоединяются другие неврологические симптомы (атаксия, вегетативные расстройства), происходит постепенное угнетение сознания до комы. Описана также ненаследственная форма заболевания — фатальная спорадическая инсомния.

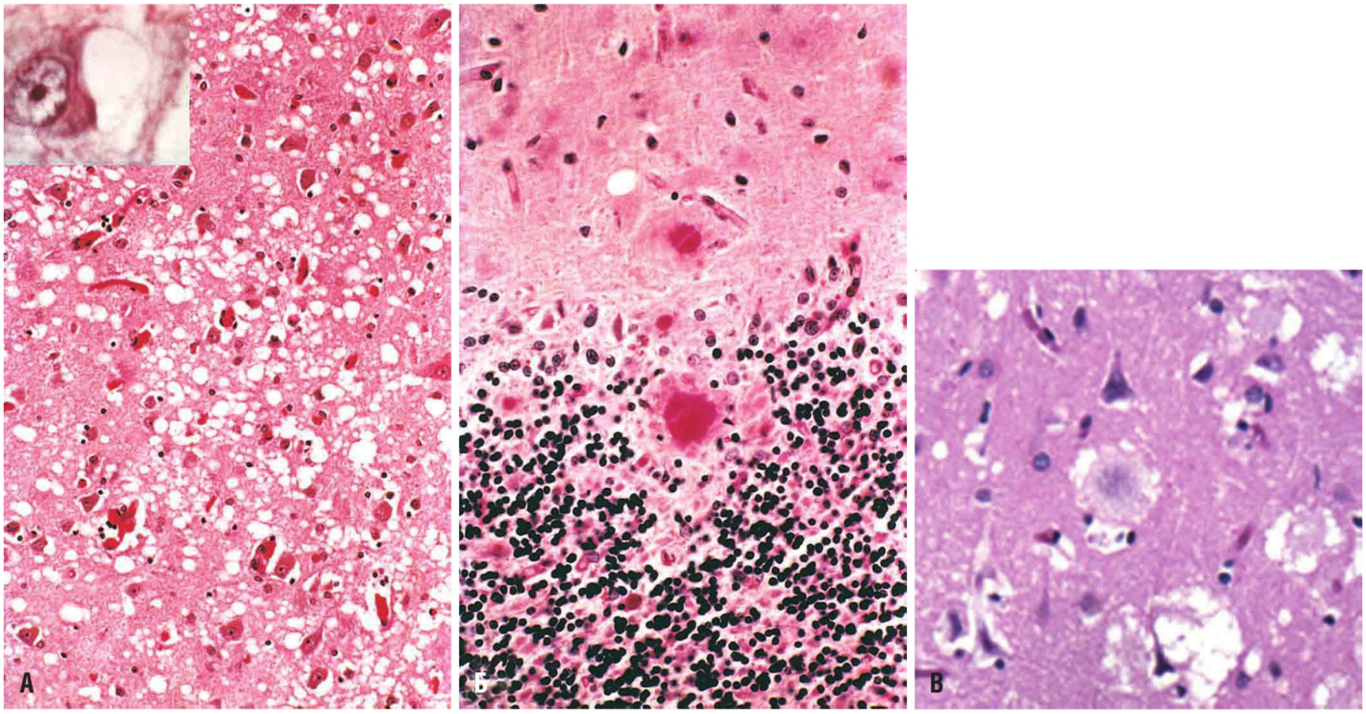


РИС. 28.32 Прионные болезни. **(А)** Губкообразная дегенерация в коре больших полушарий. *Врезка:* нейроны, содержащие вакуоли. **(Б)** Кора мозжечка с бляшками куру (PAS-реакция), которые состоят из агрегатов PrP^{sc}. **(В)** Бляшки в корковом веществе, окруженные зоной губкообразной дегенерации, при новом варианте болезни Крейтцфельда–Якоба.

Морфология. В отличие от других прионных болезней при фатальной семейной инсомнии отсутствует губкообразная дегенерация вещества головного мозга. Основными признаками поражения являются дегенерация нейронов и реактивный глиоз в вентральном переднем и медиальном дорсальном ядрах таламуса, а также дегенерация нейронов в комплексе ядер нижней оливы. Методы иммунного окрашивания и вестерн-блоттинг позволяют выявить PrP^{sc}, устойчивый к протеиназе K.

Демиелинизирующие заболевания

Демиелинизирующие заболевания ЦНС — это приобретенные состояния, характеризующиеся повреждением миелина белого вещества мозга при относительно сохранных волокнах аксонов. Неврологический дефицит обусловлен влиянием демиелинизации на передачу нервных импульсов по аксонам.

Естественное течение этих заболеваний определяется ограниченными возможностями восстановления нормального миелина в ЦНС и степенью вторичного повреждения аксонов, которое происходит по мере прогрессирования процесса.

Демиелинизация наблюдается также при рассеянном склерозе (*аутоиммунная демиелинизация*) и может быть индуцирована инфекцией, например вирусом JC при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (*см.* ранее). Кроме того, на синтез и обмен компонентов миелина могут влиять наследственные заболевания. Они относятся к группе *лейкодистрофий* и рассмотрены в разделе, посвященном метаболическим заболеваниям.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз — это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое протекает в виде разделенных во времени эпизодов неврологического дефицита и характеризуется формированием в белом веществе мозга множественных изолированных очагов. Рассеянный склероз является самым распространенным демиелинизирующим заболеванием, его частота в США и Европе составляет 1 : 1000. Болезнь может манифестировать в любом возрасте, однако в детском возрасте или у лиц старше 50 лет наблюдается редко. Женщины страдают рассеянным склерозом в 2 раза чаще мужчин. У большинства больных течение заболевания ремиттирующее с периодическими обострениями, которые могут длиться от нескольких недель до нескольких лет, но в основном персистирует стабильный неврологический дефицит.

Патогенез. Поражение ЦНС при рассеянном склерозе обусловлено аутоиммунной реакцией, направленной против компонентов миелиновой оболочки [27, 28]. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, патогенез рассеянного склероза зависит от генетических факторов (*см.* главу 6) и факторов окружающей среды. Частота рассеянного склероза повышается в 15 раз при наличии больного родственника первой линии родства и в ≈ 150 раз — при наличии заболевания у однояйцевого близнеца. Установлена связь генетической предрасположенности к рассеянному склерозу с генотипом с полностью заполненными аллелями DR2 MHC. Недавние исследования генома подтвердили наличие этой связи и выявили также зависимость от однонуклеотидного полиморфизма генов рецепторов IL-2 и IL-7 [29]. В настоящее время считается, что полиморфизм этих цитокиновых рецепторов влияет на баланс между патологически «агрессивными» эффекторными Т-клетками и «защитными» регуляторными Т-клетками. Эти генетические взаимосвязи указывают на важную роль иммунной системы в развитии рассеянного склероза.

Поскольку хроническая воспалительная инфильтрация внутри и вокруг бляшек куру ярко выражена, а наличие генетических соответствий имеет важнейшее значение, основной интерес исследователи проявляют к иммунным механизмам деструкции миелина. Полученные данные свидетельствуют, что заболевание инициируют T_H1-клетки и T_H17-клетки CD4+, которые «атакуют» антигены миелина и вырабатывают цитокины. T_H1-клетки продуцируют IFN-γ, который активирует макрофаги, а T_H17-клетки привлекают лейкоциты (*см.* главу 6). Демиелинизация вызвана активацией лейкоцитов и выработкой ими повреждающих факторов. Инфильтрат в бляшках куру и окружающем их мозговом веществе состоит из Т-клеток (преимущественно CD4+ и немного CD8+) и макрофагов. Механизм инициации аутоиммунной реакции неясен; предполагается роль вирусов (например, EBV) в активации аутоагрессивных Т-клеток, но в этой гипотезе есть противоречия.

Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (на животных) служит моделью для изучения рассеянного склероза, в которой демиелинизация и воспаление возникают после иммунизации подопытных животных миелиновыми белками [30]. Бóльшая часть теории патогенеза рассеянного склероза, приведенной здесь, взята из данных, полученных при изучении этой модели. Экспериментальная болезнь передается другим животным через T_H1-клетки и T_H17-клетки, которые способны распознавать антигены миелина.

По мере накопления данных о патогенезе рассеянного склероза разрабатывают новые методы терапии, которые модулируют или подавляют реакции Т-лимфоцитов и блокируют рекрутирование Т-клеток в головной мозг. Предположение о возможной роли гуморального иммунитета было высказано уже достаточно давно после выявления в ликворе олигоклональных полос Ig [31]. Подтверждают гипотезу о возможной роли гуморального иммунитета свидетельства снижения частоты развития демиелинизирующих очагов при элиминации В-клеток [32].

Морфология. Рассеянный склероз характеризуется поражением белого вещества, которое лучше всего видно на срезах головного и спинного мозга. Очаги представляют собой множественные, четко очерченные и слегка вдавленные стекловидные бурые бляшки с неровными контурами (рис. 28.33). На свежих препаратах они плотнее окружающего белого вещества

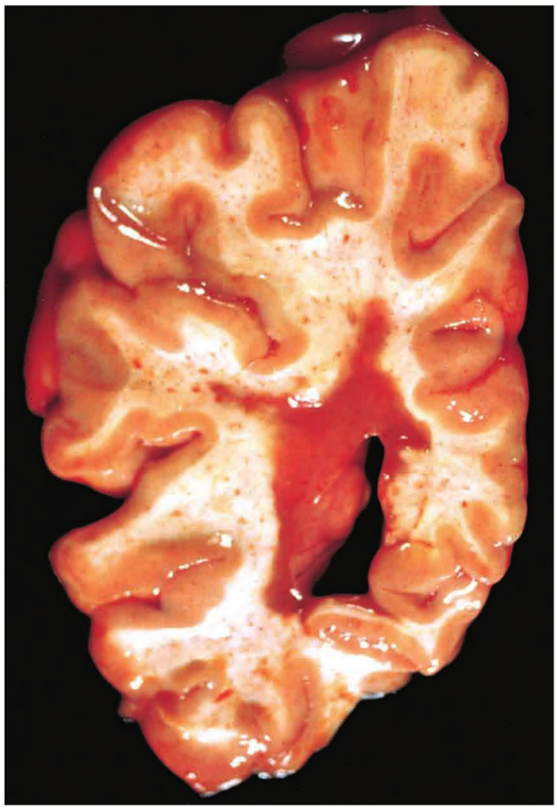


РИС. 28.33 Рассеянный склероз. Свежий препарат мозга, на срезе видны бурые бляшки вокруг затылочного рога бокового желудочка.

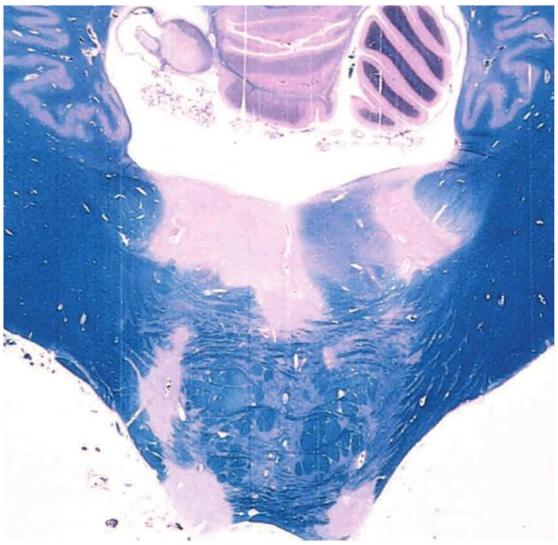


РИС. 28.34 Рассеянный склероз. Вокруг четвертого желудочка выявляются неокрашенные участки — бляшки, характерные для рассеянного склероза (PAS-реакция на миелин с синим люксолом).

(*склероз*). Бляшки могут быть в белом веществе повсеместно и распространяться в серое вещество по ходу миелинизированных волокон. Размеры очагов широко варьируют (от микроскопических до сливных, поражающих значительный объем семиовального центра). Края очагов часто имеют четкую границу (рис. 28.34). Бляшки обычно располагаются вблизи боковых желудочков, но часто поражают зрительные нервы и хиазму, ствол, восходящие и нисходящие проекционные пути, мозжечок и спинной мозг.

При микроскопическом исследовании *активной бляшки* выявляются признаки распада миелина с обилием макрофагов, содержащих PAS-положительный детрит с большим содержанием липидов. Также присутствуют клетки воспаления, включая лимфоциты и моноциты. Они располагаются в основном периваскулярно, особенно в области наружного края очага (рис. 28.35А). Активные бляшки часто образуются вокруг вен малого калибра. Внутри бляшки аксоны относительно сохранны (*см.* рис. 28.35Б), но количество олигодендроцитов уменьшено. Со временем в астроглии происходят реактивные изменения. По мере стихания активности процесса клетки воспаления постепенно исчезают. В *неактивных бляшках* миелина очень мало либо он полностью отсутствует, количество ядер в олигодендроцитах уменьшено. Также отмечаются пролиферация астроцитов и выраженный глиоз. Аксоны в старом очаге рассеянного склероза очень малочисленны и лишены миелина.

Активные бляшки подразделяют на 4 типа: тип I — четко отграниченные, расположенные вокруг сосуда, с отложениями Ig и белков системы комплемента; тип II — такие же, но без отложений; тип III и тип IV — менее четко отграниченные, не содержащие сосуд в центре. Последние два типа отличаются распределением апоптоза олигодендроцитов: тип III — распространенный апоптоз; тип IV — апоптоз только в центре. Установлено, что у конкретного пациента может быть только одна пара типов (I/II или III/IV), что свидетельствует о разных механизмах развития заболевания, а не различных стадиях процесса.

Иногда при рассеянном склерозе граница между нормальным и пораженным белым веществом выражена нечетко (*тени бляшек*). В этих очагах обнаруживаются истонченные миелиновые оболочки, особенно у наружных краев. Обычно этот феномен объясняют частичной или незавершенной ремиелинизацией за счет выживших олигодендроцитов. Аномально миелинизированные волокна также определяются у краев типичных бляшек. Судя по этим гистологическим данным, существует ограниченный потенциал ремиелинизации ЦНС, однако аксоны в большинстве бляшек не имеют миелина. В настоящее время приоритетной задачей многих исследований является поиск промоторов ремиелинизации [33].

Клинические признаки. Хотя очаги при рассеянном склерозе могут возникать в любом отделе ЦНС и вызывать очень широкий спектр неврологических симптомов, существуют определенные закономерности их развития. Часто заболевание манифестирует односторонним снижением зрения из-за поражения зрительного нерва (*неврит зрительного нерва*, *ретробульбарный неврит*). Однако только у некоторых пациентов с ретробульбарным невритом в анамнезе развивается рассеянный склероз (10–50% по данным исследований разных популяций). При поражении ствола отмечаются нарушения со стороны черепных нервов, атаксия, нистагм и межъядерная офтальмоплегия из-за поражения волокон медиального продольного пучка. Очаги в спинном мозге обусловливают развитие двигательных и чувствительных нарушений в туловище и конечно-

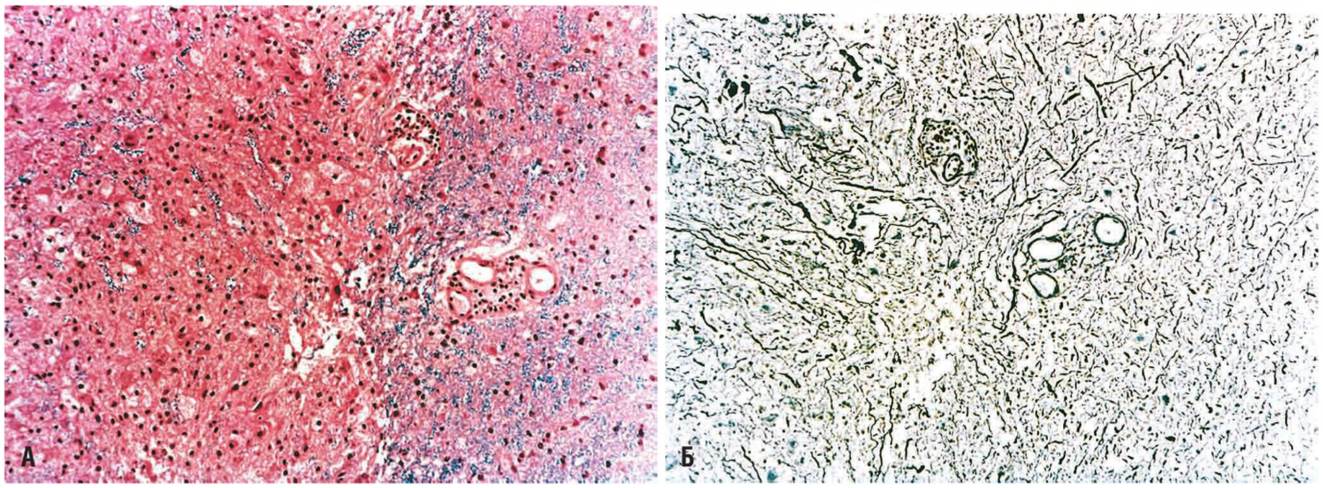


РИС. 28.35 Рассеянный склероз. **(А)** Четко очерченный очаг демиелинизации с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией (окрашивание на миелин). **(Б)** Относительная сохранность аксонов в том же препарате.

стях, спастичность и нарушение контроля функции тазовых органов. При исследовании ликвора пациентов с рассеянным склерозом обнаруживают небольшое повышение уровня белка, умеренный плеоцитоз (≈ 30% случаев), уровень IgG повышен. С помощью иммуноэлектрофореза выявляются полосы олигоклональных IgG. Эти данные свидетельствуют об активации в ЦНС клонов В-клеток, которые считаются аутоагрессивными. Методы нейровизуализации, прежде всего МРТ с внутривенным введением гадолиния, играют важнейшую роль в оценке прогрессирования заболевания. При сопоставлении этих данных с результатами аутопсий было установлено, что некоторые бляшки могут быть клинически «немыми» даже у пациентов с симптоматическим заболеванием.

НЕЙРОМИЕЛИТ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Синхронное или почти синхронное развитие двухстороннего неврита зрительного нерва и демиелинизации спинного мозга называют *нейромиелитом зрительного нерва* или *болезнью Девика*. В ликворе обычно присутствуют лейкоциты, чаще всего нейтрофилы. В пораженных участках белого вещества мозга наблюдают некротические изменения, воспалительную инфильтрацию нейтрофилами и другими клетками и отложения Ig и белков системы комплемента в сосудах. Предполагается, что формирование воспалительных очагов осуществляется за счет механизмов гуморального иммунитета [34]. У многих пациентов выявляются антитела к аквапоринам, которые участвуют в поддержании барьерной функции отростков астроцита, задействованных в формировании гематоэнцефалического барьера [35, 36].

ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ И ОСТРЫЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Острый рассеянный энцефаломиелит, или *перивенозный энцефаломиелит*, — это диффузное демиелинизирующее заболевание с монофазным течением, которое развивается после перенесенной вирусной инфекции или, реже, вакцинации. Через 1–2 нед после инфицирования появляются симптомы: головная боль, сонливость, угнетение сознания до комы. Очаговая симптоматика, в отличие от рассеянного склероза, нехарактерна. Течение заболевания быстрое, смертность достигает 20%. У выживших происходит полное восстановление.

Острый некротизирующий геморрагический энцефаломиелит, или *острый геморрагический лейкоэнцефалит*, или *болезнь Херста*, — это фульминантно протекающий синдром демиелинизации ЦНС, который наблюдают у детей и молодых взрослых. Заболеванию практически всегда предшествует инфекция верхних дыхательных путей, как правило неизвестной этиологии. В большинстве случаев заболевание фатально, у выживших сохраняется грубый неврологический дефицит.

Морфология. При остром рассеянном энцефаломиелите макроскопически выявляются серые участки вокруг сосудов белого вещества. При микроскопическом исследовании определяется демиелинизация с относительно сохранными аксонами. На ранней стадии острого рассеянного энцефаломиелита в очагах присутствуют полиморфно-ядерные лейкоциты, затем начинает преобладать мононуклеарная инфильтрация. Распад миелина сочетается со скоплением макрофагов, нагруженных липидами. В отличие от рассеянного склероза при остром рассеянном энцефаломиелите все очаги похожи друг на друга, что соответствует монофазному течению заболевания.

При остром некротизирующем геморрагическом энцефаломиелите гистологическая картина похожа на таковую при остром рассеянном энцефаломиелите и характеризуется перивенулярным расположением очагов демиелинизации, рассеянных по ЦНС (иногда очаги сливаются), однако изменения более выраженны и включают деструкцию мелких сосудов, диссеминированный некроз белого и серого вещества с острыми кровоизлияниями, отложениями фибрина и обилием

нейтрофилов. В очагах демиелинизации присутствуют лимфоциты.

Очаги при остром рассеянном энцефаломиелите похожи на те, которые возникают после иммунизации животных компонентами миелина или старыми антирабическими вакцинами, которые приготавливали из мозга инфицированных животных. Это позволило предположить, что острый рассеянный энцефаломиелит отражает острую аутоиммунную реакцию на миелин, а острый некротизирующий геморрагический энцефаломиелит — гиперреактивный вариант с неустановленным триггерным антигеном.

ДРУГИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При *центральном понтинном миелинолизе* наблюдается асимметричная демиелинизация (с относительной сохранностью аксонов и тел нейронов) в области основания моста и частично его покрышки без вовлечения перивентрикулярных и субпиальных областей [37]. Поражение может распространяться более растрально, но обычно не выходит за понтомедуллярное соединение. Внемостовые очаги расположены супратенториально, но имеют ту же этиологию и выглядят аналогичным образом.

Наиболее часто центральный понтинный миелинолиз развивается после быстрой коррекции гипонатриемии, но могут быть и другие причины, связанные с нарушением электролитного баланса и осмолярности, в т.ч. ортотопическая трансплантация печени. В клинической картине отмечается быстро развивающаяся тетраплегия. С помощью методов нейровизуализации выявляется очаг в основании моста. Морфологически определяется демиелинизация без признаков воспаления; нейроны и аксоны сохранны. Из-за монофазного течения заболевания во всех очагах — одна и та же стадия процесса демиелинизации и реактивных изменений.

Нейродегенеративные заболевания

Это группа заболеваний, для которых характерно поражение серого вещества мозга с прогрессирующим уменьшением количества нейронов и вторичными изменениями в волокнах белого вещества. Поражение нейронов носит избирательный характер: одни нейроны погибают, другие, находящиеся поблизости, остаются интактными. По мере изучения генетических и молекулярных аспектов нейродегенеративных заболеваний стали известны многие их особенности. Общим свойством является наличие белковых агрегатов, устойчивых к действию убиквитин-протеасомной системы. Эти агрегаты в гистологических препаратах выглядят как включения и часто служат «визитной карточкой» заболеваний данной группы. Причины образования агрегатов при разных заболеваниях различны. Это может быть естественным следствием накопления мутантного белка (например, репликация полиглутамина при болезни Хантингтона) или белка, который является производным более крупной молекулы-предшественника (например, белка Аβ при болезни Альцгеймера), либо альтерации нормального клеточного белка (например, α-синуклеина при спорадической форме болезни Паркинсона), которой пока не найдено объяснение.

Нейродегенеративные заболевания поражают различные области и имеют патоморфологические особенности, которые можно классифицировать по двум критериям:

- *симптоматический критерий*. Поражение анатомических структур ЦНС приводит к развитию соответствующих симптомов. Например, поражение неокортекса вызывает когнитивные нарушения и деменцию;
- *патоморфологический критерий*. Включения или аномальные структуры имеют особые характеристики. Например, заболевания с включениями, содержащими тау-белок или синуклеин.

Далее продолжим обсуждение, сосредоточившись в основном на первом критерии (заболевания с поражением коры, подкорковых ядер и т.д.), за некоторыми исключениями (заболевания с накоплением тау-белка и синуклеина объединены в одну группу).

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Главным представителем этой группы является болезнь Альцгеймера, которая проявляется *деменцией* — прогрессирующей утратой когнитивных функций вне зависимости от напряженности внимания. Существует несколько видов деменции: фронтотемпоральная деменция, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви (*см.* далее «Болезнь Паркинсона»), болезнь Крейтцфельда–Якоба и нейросифилис (*см.* ранее). При этих заболеваниях также поражаются субкортикальные структуры, но многие симптомы связаны с изменениями в коре больших полушарий. Независимо от этиологии деменция не является нормальным процессом старения, а всегда служит проявлением патологии.

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера — самая частая причина деменции в пожилом возрасте. Заболевание проявляется постепенными нарушениями интеллекта и расстройствами в эмоциональной сфере и поведении. По мере прогрессирования поражения коры присоединяются дезориентация, мнестические нарушения и афазия. В течение 5–10 лет пациент становится инвалидом, недоступным для контакта и лишенным способности к самостоятельному передвижению. Симптомы редко возникают до 50 лет, однако частота заболевания с возрастом увеличивается в ≈2 раза каждые 5 лет: в возрастной группе от 60 до 64 лет частота составляет 1%, в возрасте от 85 до 89 лет — 40% и выше. Прогрессирующая частота заболевания в связи с возрастом создала множество медицинских, социальных и экономических проблем

в странах со стареющим населением. Большинство случаев болезни являются спорадическими, на долю семейной формы приходится лишь 5–10%. Тем не менее изучение именно семейного заболевания пролило свет на патогенез спорадической формы. Хотя морфологическое исследование ткани мозга по-прежнему необходимо для постановки достоверного диагноза, современная клинико-рентгенологическая диагностика позволяет определить наличие болезни Альцгеймера в 80–90% случаев.

Морфология. При аутопсийном исследовании головного мозга видна атрофия коры различной степени выраженности с расширением борозд. Эти изменения особенно заметны в лобной, височной и теменной долях (рис. 28.36). Из-за выраженной атрофии происходит расширение желудочковой системы (гидроцефалия *ex vacuo*), поскольку объем мозговой ткани уменьшается. Поражение медиальных отделов височной доли, в т.ч. гиппокампа, энторинальной коры и миндалевидного комплекса, происходит раньше всего, поэтому на поздних стадиях болезни атрофические изменения этих структур выражены особенно сильно. Главной характеристикой болезни Альцгеймера, позволяющей поставить гистологический диагноз при микроскопическом исследовании, являются сенильные бляшки и сети нейрофибрилл. Наблюдаются прогрессирующая и впоследствии массовая гибель нейронов и реактивный глиоз в местах образования сенильных бляшек и сетей нейрофибрилл.

Сенильные (*нейритные*) *бляшки* представляют собой фокальные сферические скопления расширенных и извитых отростков нейронов (дистрофически измененных отростков), расположенных обычно вокруг амилоидного центра, который может быть окружен светлым ободком (рис. 28.37А). Диаметр сенильных бляшек варьирует от 20 до 200 мкм, по периферии располагаются клетки

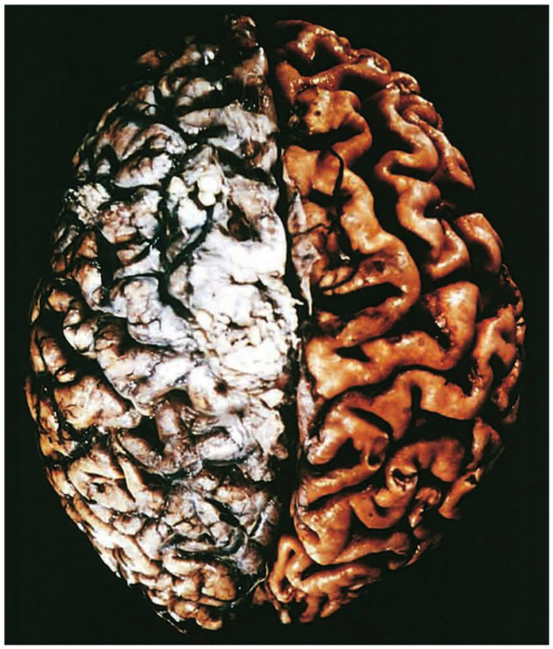
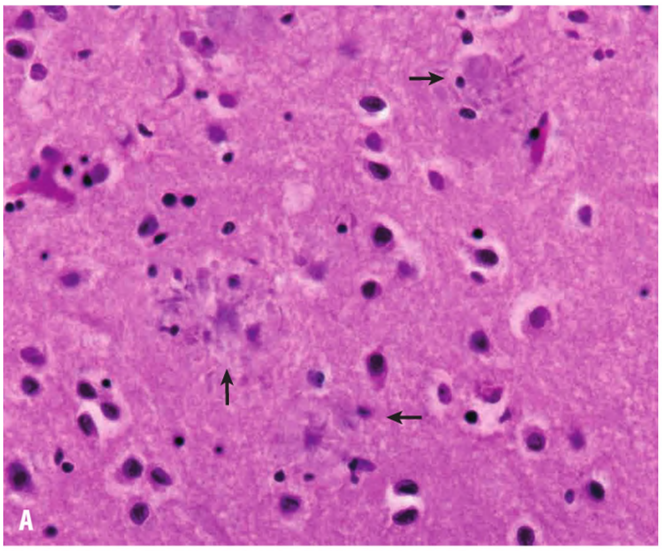
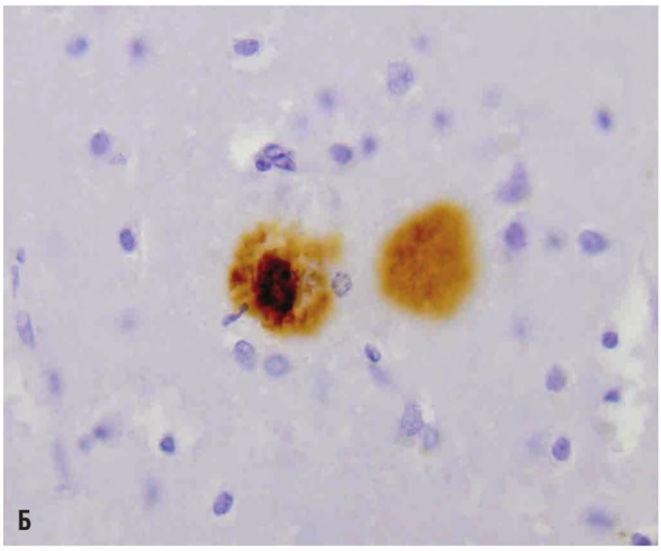


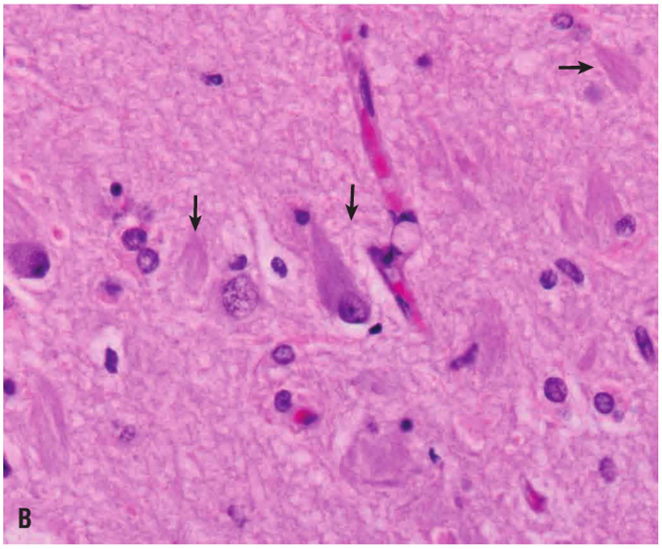
РИС. 28.36 Болезнь Альцгеймера. Атрофия коры больше выражена в правом полушарии, где удален лептоменинкс [предоставлено Dr. E.P. Richardson, Jr., Massachusetts General Hospital, Boston, MA].

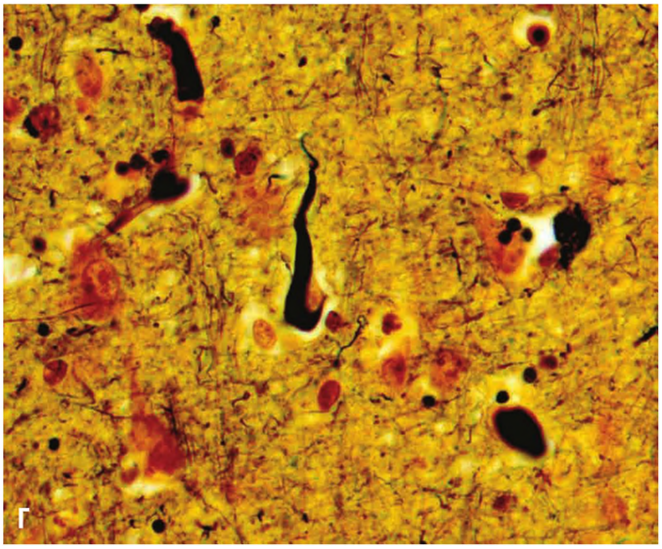
микроглии и реактивные астроциты. Сенильные бляшки обнаруживаются в гиппокампе, миндалевидном комплексе и неокортексе, однако поражение первичной двигательной и соматосенсорной коры выражено в меньшей степени (что также справедливо и для сетей нейрофибрилл). Амилоидный центр, который можно выявить при окрашивании конго красным, содержит патологический белок. Главный компонент амилоидного центра сенильных бляшек — белок Аβ, производное более крупной молекулы — APP (рис. 28.38, *см. также* рис. 28.37). Аминокислотные последовательности двух основных разновидностей белка Аβ, обозначаемых $Aβ_{40}$ и $Aβ_{42}$, имеют одинаковый N-конец и отличающийся на 2 аминокислотных остатка С-конец. Другие белки, присутствующие в сенильных бляшках, малочисленны, к ним относятся компоненты системы комплемента, провоспалительные цитокины, $α_1$-антихимотрипсин и аполипопротеины. В ряде случаев происходит отложение белка Аβ со всеми тинкториальными характеристиками амилоида в отсутствие окружающей нейрональной реакции. Эти образования, называемые *диффузными сенильными бляшками*, обнаруживаются в поверхностных слоях коры больших полушарий, а также в базальных ядрах и коре мозжечка. Диффузное поражение является маркером ранней стадии формирования зрелых сенильных бляшек. Это заключение было сделано при исследовании мозга лиц с трисомией по 21-й хромосоме (синдромом Дауна; *см.* главу 5). Для лиц с синдромом Дауна характерно более раннее начало болезни Альцгеймера. В некоторых участках мозга (коре мозжечка и стриатуме) диффузные сенильные бляшки сами по себе или наряду с другими изменениями отражают пик развития болезни Альцгеймера. Сенильные бляшки содержат и $Aβ_{40}$, и $Aβ_{42}$, а диффузные сенильные бляшки состоят преимущественно из $Aβ_{42}$.

Сети нейрофибрилл — это пучки филаментов в цитоплазме нейронов, смещающие или окружающие ядро. В пирамидных клетках пучки филаментов внешне часто напоминают рисунок языков пламени; в клетках более округлой формы переплетения волокон вокруг ядра формируют шаровидные сети нейрофибрилл. Эти сети имеют базофильную окраску при окрашивании гематоксилином и эозином (*см.* рис. 28.37В) и очень хорошо импрегнируются серебром (*см.* рис. 28.37Г). Сети нейрофибрилл обнаруживаются, как правило, в корковых нейронах, особенно в энторинальной коре, но могут иметь и другую локализацию. Сети нейрофибрилл встречаются, например, в пирамидных клетках гиппокампа, миндалевидном комплексе, базальных отделах лобных долей и ядрах шва. Сети нейрофибрилл нерастворимы, устойчивы к элиминации и длительно сохраняются после гибели пораженного нейрона в качестве «могильных камней». При ультраструктурном исследовании видно, что сети нейрофибрилл состоят преимущественно из парных спиралевидных филаментов, расположенных вдоль нескольких прямых филаментов, имеющих сходный состав. Основным компонентом парных спиралевидных филаментов являются аномальные гиперфосфорилированные формы тау-белка, который присутствует в микротрубочках аксонов и способствует их соединению (*см.* рис. 28.37Д). Другими компонентами являются MAP2 (белок, связанный с системой микротрубочек) и убиквитин. Парные спиралевидные филаменты обнаруживаются также в дистрофически измененных отростках нейронов, которые образуют наружные слои сенильных бляшек, и в аксонах, проходящих через пораженное серое веще-









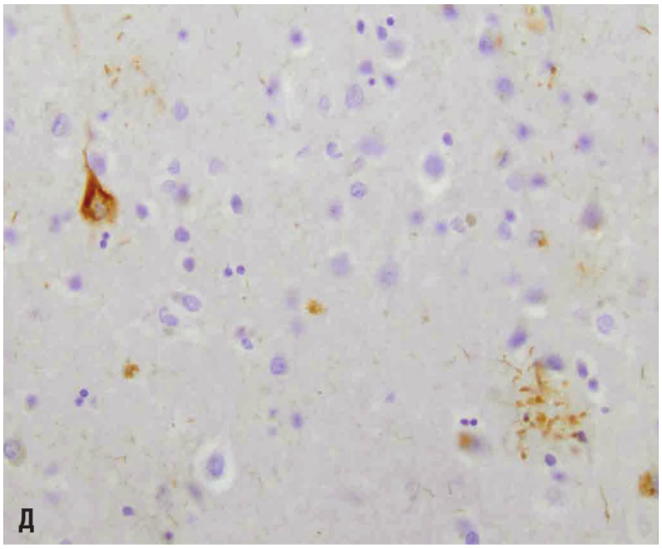


РИС. 28.37 Болезнь Альцгеймера. **(А)** Сенильные бляшки с дистрофическими отростками нейронов вокруг амилоидного центра (*стрелки*). **(Б)** В центре сенильной бляшки и окружающем нейропиле с помощью иммуногистохимического исследования выявляется белок Аβ. **(В)** Внутри нейронов видны сети нейрофибрилл, которые присутствуют и во внеклеточном пространстве (*стрелки*). **(Г)** При импрегнации серебром видны сети нейрофибрилл в цитоплазме нейронов. **(Д)** Сеть нейрофибрилл (*вверху слева*) и нейриты вокруг сенильной бляшки (*внизу справа*), содержащей тау-белок (иммуногистохимическое исследование).

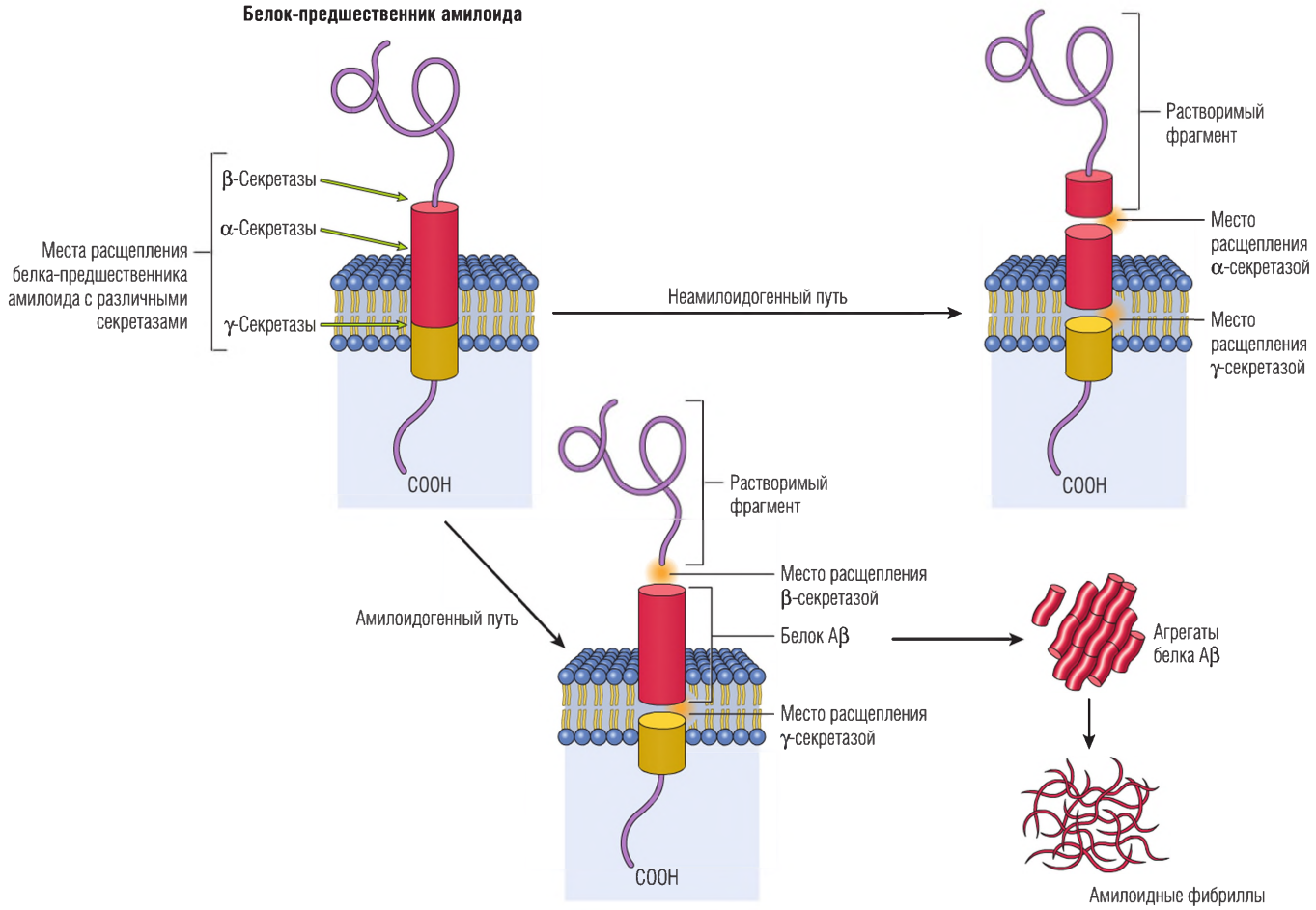


РИС. 28.38 Механизмы процессинга белка-предшественника амилоида. Существует 2 пути процессинга: неамилоидогенный (расщепление с помощью β-секретазы и γ-секретазы) и амилоидогенный (путь, который приводит к образованию агрегатов белка Аβ и амилоидных фибрилл).

ство (*нити нейропиля*). Сети нейрофибрилл выявляются при других заболеваниях, т.е. не специфичны для болезни Альцгеймера.

Для болезни Альцгеймера характерны и другие патоморфологические изменения. *Церебральная амилоидная ангиопатия* — неизменный спутник болезни Альцгеймера, но встречается и у лиц, не страдающих болезнью Альцгеймера (*см.* рис. 28.18Б). При церебральной амилоидной ангиопатии в сосудах откладывается преимущественно $Aβ_{40}$. *Гранулярно-вакуольная дегенерация* представляет собой образование мелких (≈ 5 мкм в диаметре) светлых вакуолей в цитоплазме нейронов, каждая их которых содержит аргирофильные гранулы. Вакуоли могут возникать при нормальном процессе старения, но при болезни Альцгеймера такие изменения выявляются преимущественно в гиппокампе и обонятельных луковицах. *Тельца Хирано*, очень характерные для болезни Альцгеймера, представляют собой удлиненные стекловидные эозинофильные структуры, состоящие из рядов, построенных из паракристаллиновых филаментов, основным компонентом которых является актин. Тельца Хирано обнаруживаются в основном в пирамидных нейронах гиппокампа.

Поскольку изредка сенильные бляшки и сети нейрофибрилл могут быть у лиц, не страдающих деменцией, окончательный диагноз ставят на основании клинических и патоморфологических данных. Прогрессирование болезни идет непрерывно. Патоморфологические изменения (появление сенильных бляшек, сетей нейрофибрилл, гибель нейронов и глиальная реакция) раньше всего появляются в энторинальной коре, затем распространяются через гиппокампальную формацию на мезокортекс и, наконец, достигают неокортекса. Сенильные бляшки оценивают в каждом участке коры (отсутствуют, мало, умеренное количество, много), а сети нейрофибрилл описывают по распространенности в головном мозге [38, 39]. По этим характеристикам в сочетании с критериями NIA-Reagan устанавливают причастность патоморфологических изменений, типичных для болезни Альцгеймера, к развитию деменции у данного пациента [40, 41].

Молекулярная генетика и патогенез. В основе развития болезни Альцгеймера лежит отложение белков Аβ, которые образуются в результате процессинга APP (*см.* рис. 28.38). APP — это поверхностный белок, содержащий один трансмембранный домен. APP может выполнять функцию рецептора, хотя лиганды этого белка до сих пор не обнаружены. Фрагмент Аβ APP

простирается от внеклеточного пространства до трансмембранного домена. Процессинг APP начинается с расщепления внеклеточной части домена, затем расщепляется внутримембранная часть домена. Существует два пути, которые различаются по начальной стадии протеолиза. Если первое расщепление происходит в сайте связывания α-секретазы на участке последовательности, соответствующей Aβ, то белок Aβ не образуется (*неамилоидогенный путь*). Такой процессинг APP обычно происходит на поверхности клетки, где различные ферменты с α-секретазной активностью расщепляют поверхностные белки. Поверхностный APP также может быть подвергнут эндоцитозу, тогда его расщепление происходит с помощью β-секретазы, которая разрывает цепочку аминокислот у N-конца Aβ (*амилоидогенный путь*). После расщепления APP в одном из сайтов, γ-секретаза осуществляет расщепление внутримембранной части домена. Если первый этап был выполнен α-секретазой, то образуется растворимый фрагмент, если β-секретазой — продуктом расщепления является белок Aβ. Различия в длине белков ($Aβ_{40}$ vs $Aβ_{42}$) обусловлены вариабельностью места разрыва аминокислотной цепочки при ее расщеплении γ-секретазой. γ-Секретазный комплекс, содержащий пресенилин, никастрин, pen-2 и aph-1, также участвует в процессинге сигнальной молекулы Notch, которая наряду с множеством других мембранных белков определяет судьбу клетки [42]. Белок Aβ имеет очень большую склонность образовывать агрегаты — сначала олигомеры (токсичные для нейронов), затем крупные агрегаты и фибриллы.

Изучение семейных форм болезни Альцгеймера позволило получить доказательства ведущей роли белка Aβ в инициации патологических событий, приводящих к болезни Альцгеймера. Ген, кодирующий APP, находится на 21-й хромосоме, трисомия по которой ответственна за синдром Дауна. Патоморфологические изменения, характерные для болезни Альцгеймера, обусловливают когнитивные нарушения у лиц с этим синдромом. Характерные для болезни Альцгеймера гистологические изменения появляются в возрасте 10–30 лет, а неврологический дефицит развивается на 20 лет позже. Похожий эффект «умножения генов» наблюдается при локальной дупликации 21-й хромосомы, которая приводит к расширению локуса APP у некоторых пациентов с семейной формой болезни Альцгеймера [44]. Точечные мутации гена, кодирующего APP, тоже могут приводить к появлению семейной формы болезни Альцгеймера. Сайты некоторых мутаций находятся вблизи сайтов связывания β-секретазы и γ-секретазы, другие локализуются в пределах последовательности Aβ APP и усиливают способность белка к агрегации. Два локуса, ответственные за развитие большинства случаев семейной формы болезни Альцгеймера с ранним началом, кодируют два пресенилина: PS1 на 14-й хромосоме и PS2 на 1-й хромосоме. Мутации в этих локусах приводят к появлению патологических функций, например усиленной выработки γ-секретазой белка Aβ, особенно $Aβ_{42}$. Таким образом, генетические данные доказывают ведущую роль белка Aβ в патогенезе болезни Альцгеймера.

Белки Aβ сразу образуют агрегаты, обладающие нейротоксичностью. Есть свидетельства, что мелкие агрегаты вызывают дисфункцию синапсов путем долговременного блокирования передачи синаптических сигналов и изменений свойств других мембран других клеток [4]. Агрегаты очень плохо распадаются, но мономерный Aβ может быть лизирован протеазами. И мелкие, и крупные агрегаты вызывают воспалительную реакцию со стороны микроглии и астроцитов. Не исключено, что эта реакция способствует удалению агрегатов, однако в то же время индуцирует секрецию повреждающих медиаторов [43]. Другими следствиями активации каскада воспалительных реакций являются изменения процесса фосфорилирования и окислительное повреждение нейронов.

Генный локус на 19-й хромосоме кодирует апоЕ, который влияет на риск развития болезни Альцгеймера. Из-за полиморфизма двух аминокислот существуют 3 аллеля белка апоЕ (ε2, ε3 и ε4). Увеличенная порция аллеля ε4 повышает риск болезни Альцгеймера и снижает возраст манифестации заболевания. Установлено, что среди всех пациентов с болезнью Альцгеймера носители этого аллеля составляют абсолютное большинство. Аллель ε4 вызывает образование белка Aβ и отложение его агрегатов по неизвестному механизму. В целом этот аллель ответственен за 25% случаев спорадической формы болезни Альцгеймера. Вероятно, другие аллели тоже являются факторами риска, но со значительно меньшим влиянием в популяции [45]. В выявлении этих, более слабых локусов может быть полезен внедряемый новый подход к геномному скринингу [46].

Известно, что сети нейрофибрилл содержат тау-белок, поэтому его роль в развитии болезни Альцгеймера представляет большой интерес. Тау-белок связан с системой микротрубочек аксонов. При образовании сетей нейрофибрилл на фоне болезни Альцгеймера этот белок перемещается в тела и дендриты нейронов, где происходит его гиперфосфорилирование и он утрачивает способность к связыванию с микротрубочками.

Считается, что главным триггером развития болезни Альцгеймера является образование патологической формы белка Aβ, а не влияние тау-белка, поскольку мутации гена, кодирующего белок Aβ, приводят к формированию сетей нейрофибрилл и развитию болезни Альцгеймера, а мутации гена *MAPT*, кодирующего тау-белок, вызывают развитие одной из форм фронтотемпоральной деменции (*см.* далее), но не накопление белка Aβ. Механизм повреждения нейронов сетями нейрофибрилл мало изучен.

Вопрос о морфологическом субстрате деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера остается открытым, однако доказана тесная взаимосвязь широкой распространенности сенильных бляшек и сетей нейрофибрилл с грубыми когнитивными нарушениями, причем количество сетей нейрофибрилл сильнее коррелирует со степенью выраженности деменции, чем количество сенильных бляшек. К биохимическим маркерам, коррелирующим с выраженностью деменции, относятся дефицит холинацетилтрансферазы, имму-

нореактивность синаптофизина и распространенность отложений амилоида.

Клинические признаки. Прогрессирование болезни Альцгеймера — длительный и непрерывный процесс (длительность симптоматического течения часто превышает 10 лет). Начальными симптомами являются мнестические нарушения, по мере развертывания клинической картины заболевания присоединяются речевые расстройства, акалькулия, утрата приобретенного динамического праксиса. Для терминальной стадии болезни Альцгеймера характерны нарушения контроля функции тазовых органов по типу недержания, мутизм и невозможность самостоятельного передвижения. Часто наблюдаются интеркуррентные заболевания (прежде всего пневмония), которые, как правило, приводят к смерти пациента. Одним из важнейших направлений исследований болезни Альцгеймера является выявление специфических биомаркеров. В настоящее время используют позитронно-эмиссионную томографию с амилоидсвязывающим препаратом PiB [47, 48].

Фронтотемпоральные деменции

Фронтотемпоральные деменции — это группа заболеваний, объединенных рядом общих характеристик (прогрессирующее расстройство речи и индивидуальных особенностей личности) вследствие дегенеративных и атрофических изменений височных и лобных долей [49]. Благодаря внедрению иммуногистохимических, биохимических и генетических методов исследователи сильно продвинулись в понимании природы этих заболеваний. Некоторые из них характеризуются отложениями, содержащими тау-белок, что послужило поводом для введения термина «таупатия».

Фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом

Это генететически детерминированное заболевание с типичной клинической картиной фронтотемпоральных деменций и наличием симптомов паркинсонизма.

Патогенез и молекулярная генетика. Изучение семей с фронтотемпоральными деменциями позволило выявить в ряде поколений мутации гена, кодирующего тау-белок. Эти мутации разделены на две большие группы: мутации кодирующих областей и интронные мутации. В синтезе тау-белка существует 6 вариантов сплайсинга. При наличии экзона 10 в структуре молекулы белка содержится 4 домена для связывания с микротрубочками (4R), а при отсутствии экзона 10 таких доменов 3 (3R).

Некоторые интронные мутации влияют на включения данного экзона в структуру белка и определяют форму, в которой белок синтезируется. Соотношение 4R и 3R варьирует при различных заболеваниях. Обе формы могут инициировать образование сетей нейрофибрилл, однако механизм этого влияния неизвестен. Мутации кодирующих областей вызывают несколько эффектов, включая альтерации взаимодействия тау-белка с микротрубочками и способность тау-белка к образованию агрегатов.

Морфология. Выявляется атрофия лобной и височной долей в самых разных комбинациях и с различной степенью выраженности. Морфологическая картина атрофии коррелирует с симптоматикой. Для зон атрофии характерны уменьшение количества нейронов, глиоз и наличие сетей нейрофибрилл, содержащих тау-белок. В этих сетях присутствует тау-белок либо 4R, либо комбинация 3R и 4R. Кроме этого, возможна дегенерация черной субстанции. При некоторых формах заболевания в клетках глии присутствуют включения.

Болезнь Пика

Болезнь Пика (*лобарная атрофия*) — это редкая форма прогрессирующей деменции, на ранних стадиях которой отмечаются нарушения поведения (лобная психопатологическая симптоматика) и речевые расстройства (симптомы поражения височной доли). В большинстве случаев болезнь Пика является спорадической, однако существуют семейные формы, обусловленные мутациями гена, кодирующего тау-белок.

Морфология. Выявляются значительные, как правило, асимметричные атрофические изменения в лобных и височных долях, однако задние две трети верхней височной извилины внешне интактны. Изредка наблюдается поражение теменной или затылочной доли. Атрофия может быть настолько выраженной, что извилины резко истончаются (симптом «лезвия ножа»). Наличия этого симптома лобарной атрофии при макроскопическом исследовании мозга часто бывает достаточно, чтобы отличить болезнь Пика от болезни Альцгеймера. Помимо кортикальной атрофии может выявляться двухсторонняя атрофия хвостатого ядра и скорлупы.

При микроскопическом исследовании деструкция нейронов в наибольшей степени выражена в трех наружных слоях коры. Характерна отечность некоторых из выживших нейронов (*клетки Пика*), в цитоплазме остальных содержатся округлые *тельца Пика*, которые представляют собой филаментные включения со слабой базофилией, хорошо видимые при импрегнации серебром (рис. 28.39). При ультраструктурном исследовании в них обнаруживаются прямые филаменты, везикулярный эндоплазматический ретикулум и парные спиралевидные филаменты, которые по иммуногистохимическим характеристикам близки к аналогичным филаментам, выявляемым при болезни Альцгеймера, и содержат тау-белок 3R.

В отличие от сетей нейрофибрилл при болезни Альцгеймера тельца Пика погибают вместе с пораженным нейроном и не сохраняются в качестве маркеров заболевания после гибели клетки.

Прогрессирующий надъядерный паралич

Прогрессирующий надъядерный паралич проявляется ригидностью мышц туловища, нарушением равновесия, шейной дистонией, псевдобульбарным синдромом, речевыми нарушениями, глазодвигательными расстройствами, включая парез вертикального взора, постепенно нарастающий до тотального офтальмопареза, а также прогрессирующей, умеренно выраженной деменцией.

Заболевание манифестирует, как правило, в возрасте 40–70 лет. У мужчин болезнь наблюдается в ≈ 2 раза чаще, чем у женщин. Летальный исход обычно наступает через 5–7 лет после манифестации заболевания.

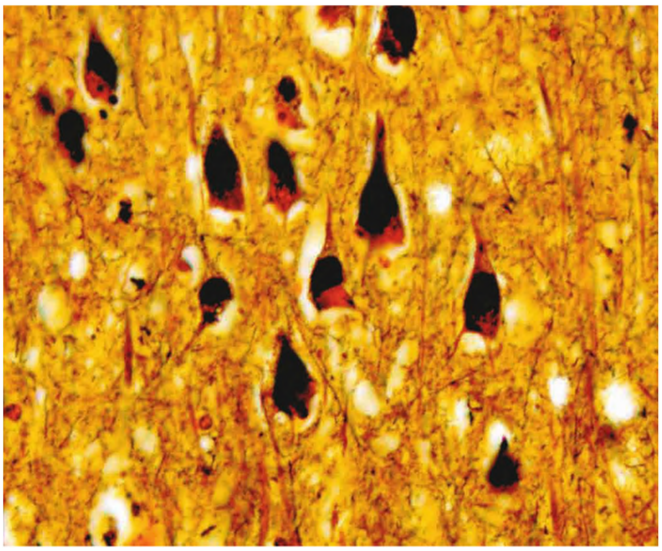


РИС. 28.39 Болезнь Пика. Тельца Пика — овальные гомогенные цитоплазматические включения в нейронах, хорошо видимые при импрегнации серебром.

Морфология. Характерна массовая гибель нейронов в бледном шаре, субталамическом ядре, черной субстанции, ядрах пластинки четверохолмия, околоводопроводном сером веществе и зубчатом ядре мозжечка. В нейронах и глиальных клетках пораженных областей обнаруживаются шаровидные сети нейрофибрилл. При ультраструктурном анализе выявляются прямые филаменты толщиной 15 нм, содержащие тау-белок 4R.

При прогрессирующем надъядерном параличе мутаций гена *MAPT* не обнаружено. Однако существуют полиморфизмы гена *MAPT* при неравновесном сцеплении двух гаплотипов, один из которых встречается очень часто у лиц, страдающих прогрессирующим надъядерным параличом. Данных о влиянии этого гаплотипа на риск развития заболевания нет.

Кортикобазальная дегенерация

Это заболевание наблюдается у пожилых и имеет выраженную клиническую и патоморфологическую гетерогенность. Поскольку кортикобазальная дегенерация болезнь проявляется экстрапирамидными нарушениями, ее можно отнести к группе синдромов поражения базальных ядер.

Морфология. При макроскопическом исследовании определяется атрофия коры, более выраженная в моторной, премоторной и передней теменной областях. В этих участках коры наблюдаются массовая гибель нейронов, глиоз и так называемые *раздутые нейроны* (*ахромазия нейронов*), которые выявляются по окрашиванию фосфорилированных нейрофиламентов при иммуногистохимическом исследовании. Иммунореактивность тау-белка была обнаружена в астроцитах (*пушистые астроциты*), олигодендроцитах (*спиральные тельца*), нейронах базальных ганглиев и иногда в нейронах коры. Тау-положительные кластеры вокруг астроцитов (*астроцитарные бляшки*) и тау-положительные нити в сером и белом веществе — наиболее специфичные патоморфологические признаки кортикобазальной дегенерации. В черной субстанции и голубоватом пятне наблюдаются деструкция пигментных клеток, ахромазия нейронов и формирование сетей. Так же, как при прогрессирующем надъядерном параличе, отложения тау-белка при кортикобазальной дегенерации состоят преимущественно из белка 4R.

Клинические признаки. Заболевание характеризуется экстрапирамидной ригидностью мышц, асимметричными двигательными нарушениями (подергивания конечностей) и кортикальной симптоматикой (апраксии, афатические нарушения). Также отмечается расстройство когнитивных функций, которое у некоторых пациентов может быть сильно выраженным. В развитии кортикобазальной дегенерации участвует тот же гаплотип гена *MAPT*, что задействован в патогенезе прогрессирующего надъядерного паралича.

Фронтотемпоральные деменции без патологии тау-белка

В некоторых случаях фронтотемпоральных деменций выявляются отложения не тау-белка, а убиквитина в поверхностных слоях коры лобных и височных долей и в зубчатой извилине. Некоторые фронтотемпоральные деменции существуют в семейных формах и ассоциируются с 17-й хромосомой. Причиной этих состояний являются мутации гена програнулина (белок-модулятор воспаления), который расположен вблизи локуса *MAPT* [50]. Патоморфологические изменения и когнитивные нарушения напоминают клинико-патоморфологическую картину бокового амиотрофического склероза [51].

Сосудистая деменция

У некоторых пациентов с когнитивными нарушениями, развившимися в результате васкулита, лечение приводит к улучшению состояния, но существует вариант прогрессирующего необратимого расстройства когнитивных функций в результате поражения сосудов головного мозга [52]. Этиологические факторы сосудистой деменции различны: обширные инфаркты (множественные кортикальные микроинфаркты, множественные лакунарные инфаркты, кортикальный ламинарный некроз, обусловленный гипоперфузией и гипоксией) и диффузные изменения белого вещества (артериальная гипертензия, аутосомно-доминантная церебральная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Кроме этого, сосудистая деменция может быть вызвана инфарктами стратегически важных участков головного мозга — гиппокампа, дорсомедиальных отделов таламуса и части поясной извилины, относящейся к лобной доле. У многих пациентов выявляются комбинации патоморфологических изменений. Существует взаимосвязь между сосудистым поражением и другими расстройствами из разряда деменций, например болезнью Альцгеймера. Было установлено, что у пациентов с сосудистыми изменениями, выраженными сильнее определенного «порога», меньше бляшек и сетей нейрофибрилл, чем обычно наблюдается при данном уровне когнитивных нарушений на фоне патологии мозговых сосудов.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ БАЗАЛЬНЫХ ЯДЕР И СТВОЛА

Поражения этих отделов мозга часто проявляются такими двигательными расстройствами, как ригидность, нарушения позы и хорея. В целом эти поражения можно разделить на манифестирующие нарушением либо произвольных либо непроизвольных движений. Важнейшую роль в положительной и отрицательной регуляции синаптических путей, которые обеспечивают обратную связь от таламуса к двигательной коре, играют базальные ядра, в первую очередь нигростриарный путь. Наиболее важными заболеваниями в данной группе являются паркинсонизм и болезнь Хантингтона.

Паркинсонизм

Паркинсонизм — это клинический синдром, характеризующийся гипомимией, застывшей позой, брадикинезией, семенящей походкой, ригидностью и тремором с мелкими движениями пальцев рук, напоминающими катание шариков (тремор покоя по типу *«скатывания пилюль»*). Этот вид двигательных расстройств наблюдается при различных патологических состояниях, общим для которых является поражение нигростриарной допаминергической системы. Паркинсонизм может быть лекарственно-индуцированным (на фоне приема агонистов допамина) и результатом отравления токсинами. К основным заболеваниям, при которых повреждается нигростриарная система, относятся:

- болезнь Паркинсона;
- множественная системная атрофия, обычно проявляющаяся паркинсонизмом и другими симптомами;
- постэнцефалитный паркинсонизм (осложнение пандемии гриппа в 1918 г.);
- прогрессирующий надъядерный паралич с кортикобазальной дегенерацией, при которых развиваются когнитивные нарушения (*см.* ранее).

Болезнь Паркинсона

Диагноз «болезнь Паркинсона» ставят при прогрессирующих признаках паркинсонизма (тремор, ригидность и брадикинезия), регрессирующих после терапии L-допой, и отсутствии токсических или иных причин. Существуют семейные формы болезни Паркинсона с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Семейные формы встречаются реже, но их изучение позволило продвинуться в понимании патогенеза этого заболевания.

Морфология. Типичным макроскопическим признаком является *депигментация черной субстанции* (рис. 28.40А, Б) и *голубоватого пятна*. При микроскопическом исследовании определяются уменьшение количества пигментных катехоламинергических нейронов в этих структурах и глиоз. В сохранных нейронах могут обнаруживаться *тельца Леви* (*см.* рис. 28.40В). Они представляют собой единичные или множественные эозинофильные цитоплазматические включения округлой или удлиненной формы, которые обычно имеют плотный центр, окруженный бледным ободком. При ультраструктурном анализе определяется, что тельца Леви представлены тонкими филаментами, плотно упакованными в центре и рыхло расположенными на периферии. Филаменты состоят из α-синуклеина. Тельца Леви могут быть обнаружены и в холинергических нейронах базального ядра Мейнерта, в котором количество нейронов снижается (особенно у пациентов с психическими нарушениями) так же, как и в стволовых ядрах, включая голубоватое пятно и дорсальное ядро блуждающего нерва.

Молекулярная генетика. Благодаря анализу групп сцепления обнаружено более десятка локусов генов, которые участвуют в развитии болезни Паркинсона, что указывает на сложный механизм развития болезни [53, 54]. Один из этих каузальных генов, обусловливающий аутосомно-доминантный тип болезни Паркинсона, кодирует α-синуклеин — широко распространенный в нервной системе белок, связывающий липиды, который в норме участвует в функционирова-

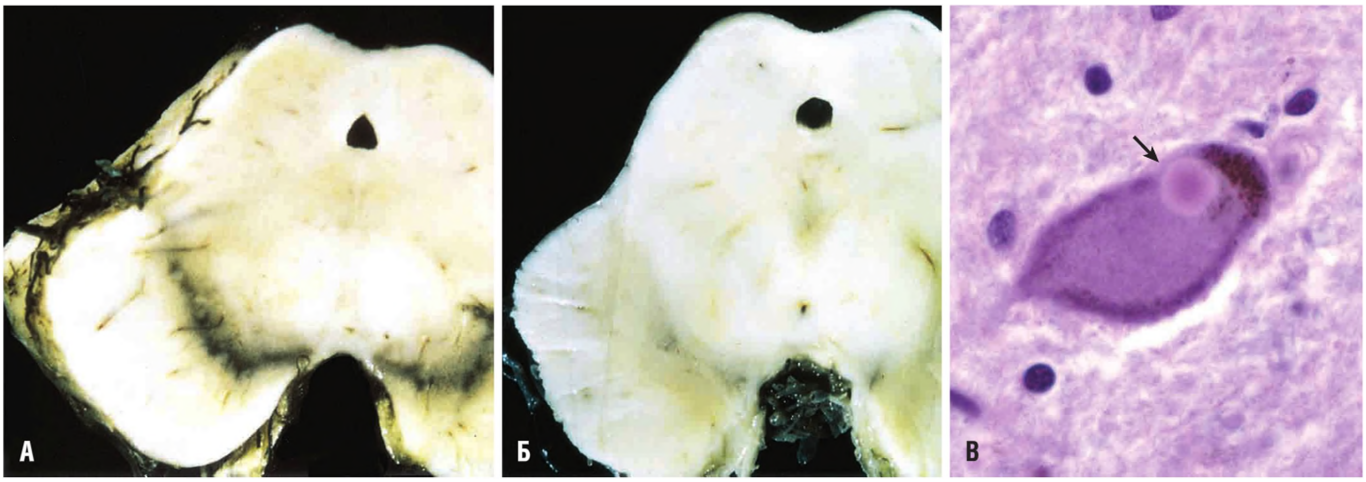


РИС. 28.40 Болезнь Паркинсона. **(А)** Черная субстанция в норме. **(Б)** Депигментированная черная субстанция при идиопатической болезни Паркинсона. **(В)** Тельце Леви в нейроне черной субстанции, окрашенное в ярко-розовый цвет (*стрелка*).

нии синапсов и является главным компонентом телец Леви. Мутации гена, кодирующего α-синуклеин, наблюдаются редко; как правило, это точечные мутации, которые заключаются в амплификации хромосомы 4q21, где находится данный ген. Развитие болезни Паркинсона вызвано изменениями количества копий гена, которые усиливают его эффект (сравните APP при болезни Альцгеймера). Предполагается, что риск развития болезни Паркинсона обусловливают полиморфизмы промотора α-синуклеина, меняющие его экспрессию. Мутации гена, кодирующего LRRK2 (обогащенная лейциновыми повторами киназа 2), — более частая причина аутосомно-доминантного типа болезни Паркинсона, но обнаружены в некоторых наблюдениях спорадической болезни Паркинсона. Отдельные патогенетически значимые мутации усиливают киназную активность LRRK2, что указывает на роль этого феномена в развитии болезни Паркинсона.

Ювенильный аутосомно-рецессивный тип болезни Паркинсона ассоциируется с мутациями гена *паркина*, кодирующего лигазу E3, которая в результате связывания с различными субстратами утрачивает свою функцию. Патоморфологические характеристики паркин-обусловленной, α-синуклеин-обусловленной и спорадической форм болезни Паркинсона похожи, за исключением того, что в первом случае тельца Леви, как правило, отсутствуют. Другие аутосомно-рецессивные формы болезни Паркинсона являются результатом мутаций гена, кодирующего белок DJ-1 (участвует в регуляции окислительно-восстановительных реакций при стрессе), либо гена, кодирующего киназу PINK1 (считается, что она задействована в регуляции нормальной функции митохондрий).

Патогенез. С помощью генетических и биохимических исследований не удалось определить единый патогенетический механизм, поэтому на сегодняшний день есть несколько гипотез: (1) нарушение агрегации α-синуклеина в ответ на стресс; (2) дефект функции протеосом в связи с утратой функции паркина, убиквитин-лигазы E3; (3) функциональные изменения в митохондриях, обусловленные отсутствием DJ-1 и PINK1. Интересно, что на роль митохондриальной дисфункции указывают и другие факты. Например, содержание митохондриального комплекса I (компонента каскада окислительного фосфорилирования) в головном мозге пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона снижено. Кроме этого, удалось воспроизвести болезнь Паркинсона в эксперименте, используя ингибиторы митохондрий.

Отростки допаминергических нейронов черной субстанции проецируются на стриатум, поэтому их дегенерация при болезни Паркинсона приводит к снижению уровня допамина в стриатуме. Выраженность акинетико-ригидного синдрома пропорциональна степени дефицита допамина, который можно, по меньшей мере частично, компенсировать путем заместительной терапии L-допой (промежуточный продукт цепочки синтеза допамина). Однако такая терапия не может повернуть вспять уже происшедшие морфологические изменения и не останавливает развитие заболевания; более того, по мере прогрессирования болезни Паркинсона эффективность лечения снижается, и неврологические нарушения все труднее поддаются коррекции. Острый паркинсоноподобный синдром с деструкцией нейронов в черной субстанции развивается под действием MPTP (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) — побочного вещества, которое присутствует в запрещенных к использованию аналогах психоактивного вещества миперидина. Введение MPTP лабораторным животным позволило создать экспериментальную модель, успешно используемую при изучении методов лечения болезни Паркинсона, включая трансплантацию. Эпидемиологические исследования выявили, что пестициды являются фактором риска развития болезни Паркинсона, в то время как кофеин и никотин обладают протективным действием.

Клинические признаки. Помимо классических симптомов паркинсонизма характерны вегетативные нарушения, а в ряде случаев — когнитивные расстройства. Болезнь Паркинсона иногда сочетается с деменцией на своей ранней или поздней стадии. Применение L-допы в качестве симптоматического лечения, как правило, дает очень хороший эффект, но препарат не останавливает прогрессирование заболевания. Со временем эффективность препарата снижается и присоединяются двигательные флуктуации. Поскольку биохимические нарушения при болезни Паркинсона давно и хорошо известны, одним из первых направлений исследований были нейротрансплантация и генная терапия [55]. Широко применяют нейрохирургический метод лечения болезни Паркинсона, заключающийся в имплантации постоянных стимулирующих электродов на одном уровне экстрапирамидной системы для компенсации утраченной функции нигростриарной системы [56].

Деменция с тельцами Леви

У 10–15% пациентов с болезнью Паркинсона развивается деменция с тельцами Леви, причем ее частота с возрастом увеличивается. Для этого заболевания характерны флуктуирующее течение, галлюцинации и выраженная психопатологическая лобная симптоматика. У одних пациентов выявляют патоморфологическую картину болезни Альцгеймера (или другие дегенеративные заболевания, протекающие с когнитивными нарушениями) в комбинации с характерными признаками болезни Паркинсона, у других ведущим морфологическим коррелятом является наличие *телец Леви* в самых разнообразных областях коры [57, 58]. Эти включения менее выражены, чем в стволе, но также состоят в основном из α-синуклеина. При иммуногистохимической реакции на α-синуклеин обнаруживаются аномальные нейриты, содержащие агрегаты белка. Такие нейриты называют *нейритами Леви*, хотя сам Леви их никогда не наблюдал. Макроскопические изменения включают депигментацию черной субстанции и голубоватого пятна, а также относительную сохранность коры, гиппокампа и миндалевидного комплекса. Интересно, что телец Леви в коре чрезвычайно мало, и механизм, по которому при данном заболевании страдают когнитивные функции, неясен. Было вы-

сказано предположение, что болезни с тельцами Леви представляют собой континуум. Есть доказательства того, что тельца Леви и нейриты Леви сначала появляются в продолговатом мозге, затем в среднем мозге (этому моменту соответствует манифестация болезни Паркинсона) и в конце концов, распространяясь по нервной системе, достигают коры (что соответствует деменции с тельцами Леви) [59].

Множественная системная атрофия

Термин «множественная системная атрофия» объединяет группу заболеваний, для которых характерны глиальные цитоплазматические включения, обнаруживаемые преимущественно в олигодендроцитах, и различные клинические проявления [60].

Выделяют 3 типа множественной системной атрофии: (1) *паркинсонический* (ранее известный как *нигростриарная дегенерация*); (2) *мозжечковый* (прежде использовали термин «оливопонтоцеребеллярная атрофия»); (3) *автономный* (ранее называвшийся *синдромом Шая–Дрейджера*). Из этих вариантов множественная системная атрофия мозжечкового типа изолированно встречается реже всех. У этих типов множественной системной атрофии, скорее всего, единый механизм развития. По мере прогрессирования заболевания развивается смешанная клиническая картина, состоящая преимущественно из черт одного из перечисленных вариантов.

Морфология. Макроскопические изменения коррелируют с симптоматикой. При мозжечковом типе обычно происходит атрофия мозжечка, включая его ножки, а также моста, особенно его основания, и продолговатого мозга (прежде всего нижней оливы). При паркинсоническом типе атрофия наблюдается в черной субстанции и стриатуме (в большей степени в скорлупе). Поскольку вегетативные симптомы обусловлены гибелью клеток катехоламинергических ядер продолговатого мозга и промежуточно-латеральных ядер спинного мозга, макроскопически изменения не определяются. В атрофированных участках мозга выявляются деструкция нейронов и различные цитоплазматические и внутриядерные включения.

Диагностически значимые включения в цитоплазме глиальных клеток были впервые выявлены в олигодендроцитах путем импрегнации серебром. Включения содержат α-синуклеин, убиквитин и αB-кристаллин. При ультраструктурном исследовании они отличаются от включений при других нейродегенеративных заболеваниях и состоят преимущественно из трубочек толщиной 20–40 нм. Похожие включения могут быть в цитоплазме нейронов, иногда в ядрах нейронов и клеток глии, а также в аксонах.

Патогенез. У пациентов с множественной системной атрофией α-синуклеин является главным компонентом включений, как при болезни Паркинсона, но в отличие от болезни Паркинсона у пациентов с множественной системной атрофией мутации гена, кодирующего α-синуклеин, не выявлены. Отличительным признаком множественной системной атрофии является преобладание включений, содержащих α-синуклеин, в глиальных клетках, прежде всего олигодендроцитах. Зависимость между проявлениями заболевания и количеством глиальных цитоплазматических включений подтверждается тем фактом, что на ранних стадиях заболевания включения малочисленны, а по мере прогрессирования симптомов количество включений растет. На поздних стадиях заболевания они исчезают после гибели пораженных клеток. Предполагают, что глиальные цитоплазматические включения не приводят к гибели нейронов, т.е. феномен их образования является первичным патогенетическим событием. Например, глиальные цитоплазматические включения обязательно присутствуют в белом веществе, волокна которого берут начало в двигательной коре и проецируются на нее. Механизм появления α-синуклеина в олигодендроцитах остается неясным, поскольку α-синуклеин — нейрональный белок, функционально связанный с синаптическими везикулами. В нескольких исследованиях было показано, что при множественной системной атрофии в олигодендроцитах не увеличивается экспрессия α-синуклеина, поэтому считают, что белок может появляться в олигодендроцитах вторично вследствие повреждения или гибели нейронов. Возможно, малозаметные включения α-синуклеина в нейронах, которые присутствуют и при множественной системной атрофии, имеют значимое отношение к процессам развития болезни [61].

Болезнь Хантингтона

Болезнь Хантингтона — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующими двигательными нарушениями и деменцией на фоне дегенерации стриарных нейронов. Типичной формой гиперкинеза является хорея, которая может захватывать любую часть тела. Позднее присоединяются паркинсонический синдром с брадикинезией и ригидностью. Заболевание неуклонно прогрессирует, его продолжительность от начала симптомов до летального исхода составляет в среднем 15 лет.

Молекулярная генетика. Болезнь Хантингтона — это прототип заболеваний, ассоциированных с увеличением количества повторов триплетов нуклеотидов, кодирующих глутамин (*см.* главу 5) [62, 63]. Ген *HD*, расположенный на хромосоме 4p16.3, кодирует белок *гентингтин* массой 348 кДа. Первый экзон гена *HD* содержит ряд повторов кодона CAG, которые кодируют полиглутаминовый участок около N-конца аминокислотной цепочки белка. В нормальном гене *HD* присутствует от 6 до 35 копий этого кодона. Заболевание развивается, если количество копий кодона превышает указанное число. Существует обратно пропорциональная связь между количеством повторов и возрастом манифестации заболевания, т.е. более длинная область повторов коррелирует с более ранним началом болезни. Поскольку эффекты этих повторов регулируют другие факторы, количество повторов не единственный предиктор возраста манифестации болезни. Увеличение количества повторов происходит в процессе сперматогенеза, т.е. передача от отца генетического материала с мутацией потомству приводит к ранним проявлениям заболевания в следующем поколении — феномен антиципации. Новые мутации происходят

редко. В большом количестве случаев спорадических форм заболевания может отсутствовать наследование по родительской линии, т.к. родители либо умерли до манифестации заболевания, либо в геноме у отца без манифестации заболевания присутствует небольшое количество повторов, которые усиливаются в процессе сперматогенеза.

Морфология. При макроскопическом исследовании обращают на себя внимание малые размеры головного мозга и ярко выраженная атрофия хвостатого ядра и в меньшей степени скорлупы (на ранних стадиях) (рис. 28.41), атрофия бледного шара может развиваться вторично. Также наблюдается расширение боковых и третьего желудочков. Атрофия нередко присутствует и в лобных долях, реже — в теменных, иногда процесс охватывает всю кору. При микроскопическом исследовании определяется деструкция стриарных нейронов, наиболее выраженная в хвостатом ядре, особенно в хвосте и вблизи просвета желудочка. Поражение скорлупы присоединяется на более поздней стадии заболевания. Патоморфологические изменения нарастают в хвостатом ядре в медиально-латеральном направлении, а в скорлупе — в дорсально-вентральном направлении. Наиболее сохранной частью стриатума является прилегающее ядро. Наблюдается поражение как крупных, так и мелких нейронов, но сначала страдают мелкие нейроны. Шиповатые нейроны среднего размера, нейротрансмиттером в которых является γ-аминомасляная кислота, а также энкефалин, динорфин и субстанция Р поражаются в наибольшей степени. Относительно интактными остаются две популяции нейронов: диафораза-положительные клетки, содержащие синтазу оксида азота, и крупные холинэстераза-положительные нейроны. Обе популяции выполняют функцию местных интернейронов. Также наблюдается фибриллярный глиоз, который в данном случае более выражен, чем обычная реакция на гибель нейронов. Существует прямая связь между степенью дегенерации стриатума и выраженностью симптомов. Агрегаты, содержащие гентингтин, могут выявляться в нейронах стриатума и коры (*см.* рис. 28.41, *врезка*).

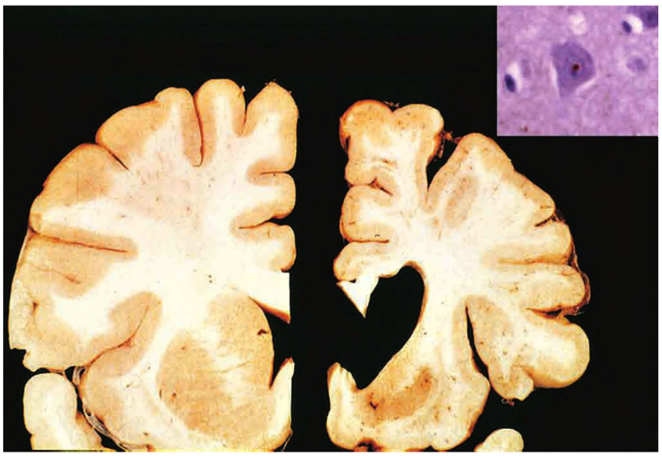


РИС. 28.41 Болезнь Хантингтона. *Слева* — здоровое полушарие, *справа* — пораженное, заметны выраженная атрофия стриатума и расширение просвета бокового желудочка. *Врезка*: окрашивание внутриядерных включений при иммуногистохимическом исследовании [предоставлено Dr. J.-P. Vonsattel, Columbia University, New York, NY].

Патогенез. Гибель стриарных шиповатых нейронов приводит к нарушению функционирования системы базальных ядер, которая модулирует двигательные импульсы. В норме эти нейроны выступают в качестве демпферов активности двигательной коры, поэтому в результате их дегенерации при болезни Хантингтона развиваются гиперкинезы, чаще всего хореоатетоз. Присоединяющиеся когнитивные нарушения, вероятно, обусловлены деструкцией нейронов в коре больших полушарий.

Биологическая функция белка гентингтина пока неизвестна. Есть данные (но их немного), что заболевание развивается вследствие гаплоидной недостаточности, связанной с мутантным аллелем. Скорее всего, токсические свойства белка обусловлены дополнительными повторами в полиглутаминовом участке. Эти повторы вызывают агрегацию молекул белка и образование внутриядерных включений (*см.* ранее), которые, однако, не повреждают клетки непосредственно. При болезни Хантингтона обнаружено нарушение регуляции транскрипции генов, поскольку мутантные формы гентингтина связывают важные регуляторы транскрипции, в т.ч. Sp1 и CBP (белок, связывающий цАМФ). Цепочка событий, ассоциированных с секвестрацией этих факторов транскрипции, предположительно заключается в снижении экспрессии PGC-1α, которая, в свою очередь, является фактором транскрипции, участвующим в митохондриальном биогенезе и механизмах защиты от окислительного повреждения.

Клинические признаки. Заболевание обычно манифестирует в возрасте 30–50 лет. Время появления симптомов зависит от длины участка повторов кодона CAG в гене *HD*. Двигательные нарушения обычно опережают когнитивный дефицит. Гиперкинезы при болезни Хантингтона хореоподобные с широкоамплитудными подергиваниями всех частей тела, характерны «скручивающие» движения конечностей. Ранние признаки утраты высших психических функций — нарушения памяти и аффективные расстройства, которые прогрессируют до глубокой деменции. Среди лиц с болезнью Хантингтона повышен риск суицидов, однако ведущей причиной смерти является присоединение интеркуррентной инфекции. Поскольку скрининг позволяет выявить специфические для болезни Хантингтона мутации и очень тяжелое течение самого заболевания, оно часто становится объектом дискуссий об этичности генетической диагностики.

СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Данная группа болезней связана с поражением коры мозжечка, спинного мозга, периферических нервов и других срединных структур ЦНС. Клиническими проявлениями могут быть мозжечковая и сенситивная атаксия, спастичность и периферическая двигательная и чувствительная нейропатия. Спиноцеребеллярная дегенерация — это клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с различными типами наследования, возрастом манифестации и симптоматикой. В пораженных областях отмечаются дегенерация нейронов (иногда без сопутствующих гистологических

признаков) и глиоз. Новые данные генетической диагностики продолжают вносить изменения в определение и классификацию этих заболеваний.

Спиноцеребеллярные атаксии

В эту группу входят генетически детерминированные заболевания, которые характеризуются мозжечковыми (*прогрессирующая атаксия*), стволовыми, спинномозговыми симптомами и нарушениями со стороны периферической нервной системы, а также симптоматикой поражения разных структур головного мозга. Патоморфологические признаки — гибель нейронов в очагах поражения и вторичная дегенерация соответствующих проводящих путей.

Молекулярная генетика. Список спиноцеребеллярных атаксий (СЦА) в настоящее время насчитывает 29 нозологий. Выделено 3 группы мутаций: (1) увеличение количества повторов кодона CAG, как при болезни Хантингтона; (2) повторы некодирующих участков, как при миотонической дистрофии; (3) все другие [64]. Развитие разных форм СЦА, в частности СЦА1, СЦА2, СЦА3 (болезнь Мачадо–Джозефа), СЦА6, СЦА7 и СЦА17, обусловливают дополнительные полиглутаминовые повторы, оказывающие влияние на несколько белков. При этих формах СЦА могут обнаруживаться внутриядерные включения, но их роль в провоцировании или защите от повреждения нейронов неясна.

Предполагается, что механизм развития заболевания заключается в секвестрации и истощении белков-шаперонов с образованием патологических агрегатов, управляемых полиглутаминовыми путями, а также в нарушении регуляции транскрипции. В целом для перечисленных форм СЦА характерна антиципация. Объяснений феномена избирательности поражения системы мозжечка в настоящее время нет.

При СЦА, вызванных повторами некодирующих участков (СЦА8, СЦА10 и СЦА12), патогенетические механизмы изучены еще меньше. В генах, кодирующих спектрин βIII (СЦА5), потенциал-зависимый калиевый канал Kv3.3 (СЦА13), протеинкиназу Cγ (СЦА14) и FGF-14 (СЦА27), обнаружены точечные мутации, которые, возможно, имеют отношение к развитию болезни, но связь с механизмами повреждения нейронов не установлена.

Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха (особый вид спиноцеребеллярной дегенерации) — это аутосомно-рецессивное заболевание с проградиентным течением. Заболевание обычно манифестирует в первые 10 лет жизни и дебютирует нарушением ходьбы и равновесия, затем присоединяются нарушение координации рук и дизартрия. Наблюдается снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, но симптом Бабинского обычно положителен. Проприоцепция и вибрационная чувствительность, как правило, нарушены, в ряде случаев наблюдается расстройство болевой, температурной и тактильной чувствительности. У большинства пациентов формируются деформации скелета — полая стопа и кифосколиоз. Во многих случаях наблюдаются аритмии и хроническая сердечная недостаточность. В ≈ 10% случаев атаксии Фридрейха сопутствует СД. Большинство больных атаксией Фридрейха уже через 5 лет после манифестации заболевания нуждаются в инвалидном кресле. Основные причины смерти — интеркуррентная пневмония и болезни сердца.

Атаксия Фридрейха ассоциируется с повторами триплета нуклеотидов GAA (гуанин–аденин–аденин) в первом интроне гена, который локализован на хромосоме 9q13 и кодирует белок *фратаксин* [65]. У пациентов наблюдается чрезвычайно низкий уровень этого белка, который в норме локализуется во внутренней мембране митохондрий, где, вероятно, участвует в регуляции концентрации железа. Поскольку железо является неотъемлемым компонентом многих комплексов в цепочке окислительного фосфорилирования, то мутации гена, кодирующего белок фратаксин, приводят к генерализованной митохондриальной дисфункции. Таким образом, атаксия Фридрейха имеет те же биологические характеристики, что и СЦА (анатомическая локализация областей поражения и повторы триплета нуклеотидов) и митохондриальные энцефалопатии.

Морфология. В *спинном мозге* наблюдаются снижение количества аксонов и глиоз в задних столбах, дистальных отделах кортикоспинальных и спиноцеребеллярных путей. Дегенерация нейронов происходит в спинном мозге (ядро Кларка), стволе мозга (ядра VIII, X и XII пар черепно-мозговых нервов), мозжечке (зубчатое ядро и клетки Пуркинье верхнего червя), а также в пирамидных клетках Беца двигательной коры. Количество крупных нейронов ганглиев задних корешков спинномозговых нервов также уменьшается. В толстых миелиновых аксонах нейронов, расположенных в задних корешках и задних столбах, происходит вторичная дегенерация. *Сердце* увеличено, в перикарде образуются многочисленные спайки. В ≈ 50% случаев при аутопсии больных атаксией Фридрейха обнаруживаются множественные очаги деструкции волокон миокарда и фиброз.

Атаксия-телеангиэктазия

Атаксия-телеангиэктазия (*см.* главу 7) — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется иммунодефицитом и синдромом атаксии-дискинезии, манифестирующим в раннем детстве, с последующим появлением в конъюнктиве и на коже телеангиэктазий. Мутантный ген *ATM* на хромосоме 11q22–q23 кодирует киназу, которая играет ведущую роль в управлении реакцией клетки на разрывы обеих спиралей ДНК (*см.* главу 7). В клетках у лиц с такой мутацией наблюдается повышенная чувствительность к рентгеновским лучам, что предрасполагает к возникновению хромосомных аномалий. В клетках продолжается репликация поврежденной ДНК вместо своевременного прекращения этого процесса для осуществления репарации либо запускается апоптоз. Носители гена *ATM* составляют 1% популяции; у этих лиц мутантный аллель *ATM* может повышать риск развития злокачественной опухоли, особенно рака молочной железы. Связь механизмов репарации ДНК с нейродегенеративным заболеванием проследить труднее, чем с

онкогенезом. Вероятно, мутации гена *ATM* приводят к нарушению элиминации клеток с поврежденной ДНК из развивающейся нервной системы, что предрасполагает к запуску дегенеративного процесса [66].

Морфология. Патологические изменения (гибель клеток Пуркинье и зернистых клеток) локализуются преимущественно в мозжечке. Кроме того, наблюдаются дегенерация задних столбов и клеток передних рогов, а также периферические нейропатии. Телеангиэктазии встречаются в ЦНС, коньюнктиве и на коже лица, шеи и рук. В различных клетках (шванновских клетках в ганглиях дорсальных корешков спинномозговых нервов и в периферических нервах, эндотелиальных клетках и питуицитах) обнаруживаются причудливые ядра, увеличенные в 2–5 раз по сравнению с нормальными размерами; такие клетки относят к группе глиальных. Наблюдается гипоплазия лимфатических узлов, тимуса и половых желез.

Клинические признаки. Заболевание течет прогрессивно и завершается летальным исходом в возрасте 10–20 лет. Первичное обращение к врачу обусловлено рецидивирующими инфекциями придаточных пазух носа, дыхательных путей и легких, а также неустойчивостью при ходьбе. В дальнейшем речь становится дизартричной, присоединяются глазодвигательные нарушения. У многих лиц, страдающих атаксией-телеангиэктазией, развиваются лимфопролиферативные заболевания, чаще всего Т-клеточные лимфомы, иногда глиомы и карциномы.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ МОТОНЕЙРОНОВ

Эта группа заболеваний объединяет наследственные и спорадические заболевания, при которых поражаются нижние мотонейроны в передних рогах спинного мозга и двигательных ядрах черепно-мозговых нервов и верхние мотонейроны в первичной двигательной коре (пирамидные клетки Беца).

Манифестация заболевания возможна в различном возрасте, течение варьирует от медленно прогрессирующего (или непрогрессирующего) до стремительного, при котором летальный исход наступает в течение нескольких месяцев. Денервация мышц вследствие гибели нижних мотонейронов и их аксонов проявляется атрофией, слабостью и фасцикуляциями (гистологические изменения в нервах и мышцах обсуждены в главе 27). Клинические проявления гибели верхних мотонейронов — парезы, гиперрефлексия, спастичность и патологические рефлексы стоп (симптом Бабинского). Соматосенсорные системы интактны, но при некоторых заболеваниях может отмечаться дисфункция коры (расстройства поведения и деменция).

Боковой амиотрофический склероз

Для *бокового амиотрофического склероза*, или *болезни нижнего мотонейрона*, характерна гибель нижних мотонейронов в спинном мозге и стволе и верхних мотонейронов, дающих начало корково-спинномозговому пути. Это относительно редкое заболевание (2 случая на 100 тыс. населения) встречается несколько чаще у мужчин, чем у женщин, и манифестирует в возрасте 40–50 лет или позднее. 5–10% случаев приходятся на семейные формы бокового амиотрофического склероза, которые в большинстве наблюдений наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Молекулярная генетика. В основе ≈ 25% всех семейных форм бокового амиотрофического склероза лежат мутации гена *SOD1*, кодирующего медь-цинк-зависимую супероксиддисмутазу на 21-й хромосоме [67]. Обнаружены различные мутации этого гена, практически все из них — миссенс-мутации. Считается, что развитие бокового амиотрофического склероза обусловлено дисфункциональным мутантным фенотипом SOD1. Мутация, приводящая к замене аланина (4-го остатка) на валин, является самой распространенной в США. С ней связаны быстрое течение заболевания и редкие симптомы со стороны верхних мотонейронов. Картированы и другие локусы мутаций при боковом амиотрофическом склерозе, однако они более редкие, чем мутации гена *SOD1*. Эти локусы с менделевским типом наследования включают гены, кодирующие динактин (белок, участвующий в процессах ретроградного транспорта аксонов), везикуло-ассоциированный мембранный белок B (участвует в регуляции транспорта синаптических везикул) и алсин (содержит домены фактора обмена гуанинмононуклеотида и участвует в регуляции эндосомального транспорта через взаимодействие с Rab5b).

Патогенез. Патогенез бокового амиотрофического склероза выяснен не до конца, несмотря на большое количество обнаруженных генетических факторов. Открытие мутантного белка SOD1 легло в основу предположения, что снижение способности к детоксикации свободных радикалов (что является задачей супероксиддисмутаз) выступает триггером гибели нейронов при боковом амиотрофическом склерозе, но это предположение не было подтверждено. В настоящее время более вероятной считается гипотеза, что у мутантного белка SOD1 нарушена конформация, именно это и приводит к повреждению нейронов [68]. Мутантная форма белка SOD1 в глиальных и гладкомышечных клетках также может запускать различные процессы в рамках патогенеза заболевания [69]. Нарушения транспорта аксонов, аномалии нейрофиламентов, глутамат-опосредованная токсичность и агрегация других белков (в т.ч. TDP-43, который иногда присутствует в цитоплазматических включениях нейронов при боковом амиотрофическом склерозе) [70] отнесены к механизмам, ответственным за прогрессирующую деструкцию мотонейронов.

Морфология. При макроскопическом исследовании передние корешки спинного мозга выглядят истонченными (рис. 28.42А). В тяжелых случаях прецентральная извилина атрофирована. Микроскопическое исследование выявляет уменьшение количества нейронов в передних рогах спинного мозга в сочетании с реактивным глиозом и уменьшение количества миелиновых волокон передних корешков. Похожие изменения обнаруживаются в ядре подъязычного нерва, двойном ядре и двигательном ядре тройничного нерва. Оставшиеся нейроны обычно содержат PAS-положительные вклю-

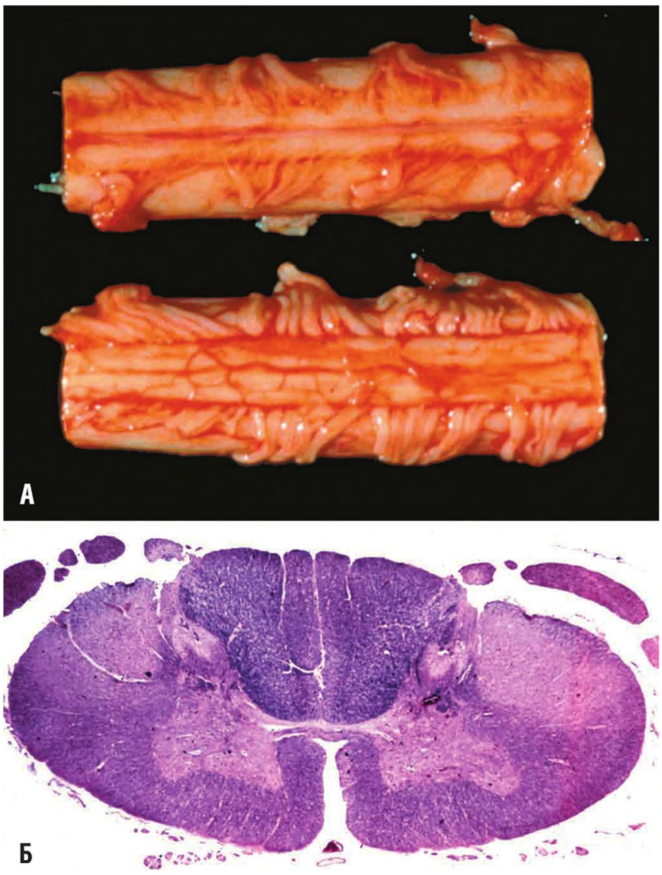


РИС. 28.42 Боковой амиотрофический склероз. **(А)** Сегмент спинного мозга, вид спереди (*вверху*) и сзади (*внизу*). Обратите внимание на истончение передних (двигательных) корешков по сравнению с задними (чувствительными). **(Б)** Снижение количества миелиновых волокон корково-спинномозгового пути в спинном мозге в сочетании с дегенерацией передних корешков.

чения (*тельца Бунинои*), которые являются остатками аутофагических вакуолей. В скелетных мышцах, иннервируемых пораженными нижними мотонейронами, выявляется нейрогенная атрофия. Гибель верхних мотонейронов приводит к дегенерации корково-спинномозгового пути, что проявляется снижением объема пучка и количества миелиновых волокон (особенно выражено на уровне каудальных сегментов; *см.* рис. 28.42Б).

Клинические признаки. Начальные симптомы заболевания: асимметричная слабость рук, из-за которой пациенты роняют предметы, и трудности при выполнении тестов на тонкую моторику, а также судороги и спастичность в мышцах рук и ног. По мере прогрессирования заболевания снижаются сила и объем мышц, присоединяются непроизвольные сокращения отдельных двигательных единиц — *фасцикуляции*. Поражаются дыхательные мышцы, на фоне этого наблюдаются рецидивирующие пневмонии. Выраженность поражения верхних и нижних мотонейронов вариабельна. Термин «прогрессирующая мышечная атрофия» используют в тех относительно редких случаях, когда преобладает поражение нижних мотонейронов. У некоторых лиц, страдающих боковым амиотрофическим склерозом, дегенерация мотонейронов в ядрах черепно-мозговых нервов развивается раньше и происходит быстрее, что приводит к *прогрессирующему бульбарному параличу*, или *бульбарной форме бокового амиотрофического склероза*. У этих пациентов наблюдаются дисфагия и дисфория, характерно стабильное проградиентное течение в пределах 1–2 лет. При менее грубых бульбарных поражениях 2-летняя выживаемость после диагностики заболевания составляет ≈ 50%. Хотя считают, что мотонейроны, иннервирующие глазодвигательные мышцы, остаются при боковом амиотрофическом склерозе интактными, сегодня известно, что клетки ядер черепно-мозговых нервов глазодвигательной группы тоже вовлекаются в патологический процесс, если заболевание у пациента существует длительное время. При семейной форме симптомы появляются раньше, чем при спорадической, но течение заболевания существенно не отличается.

Бульбоспинальная атрофия

Бульбоспинальная атрофия (или *синдром Кеннеди*) — это сцепленное с Х-хромосомой заболевание, которое манифестирует во взрослом возрасте и характеризуется амиотрофией дистальных отделов конечностей и бульбарными нарушениями (атрофия и фасцикуляции языка и дисфагия). У лиц, страдающих этой болезнью, также выявляют синдром нечувствительности к андрогенам, гинекомастию, атрофию тестикул и олигоспермию. При микроскопическом исследовании определяют дегенерацию нижних мотонейронов спинного мозга и ствола. Генетическим дефектом при синдроме Кеннеди является увеличение до 40 (даже до 60) повторов кодона CAG в полиглутаминовом участке рецептора андрогенов (в норме присутствует от 11 до 33 повторов). Могут быть внутриядерные включения, содержащие агрегаты белка рецептора андрогенов, однако роль этих включений в механизмах повреждения клеток не определена [71].

Спинальные мышечные атрофии

Это группа заболеваний, при которых в основном поражаются нижние мотонейроны у детей. Как и при боковом амиотрофическом склерозе, происходит избирательная гибель мотонейронов передних рогов и развивается атрофия передних корешков спинномозговых нервов. К этой группе относятся несколько нозологий с различным клиническим течением (*см.* главу 27).

Генетические метаболические заболевания

Рассмотрим группу генетических метаболических заболеваний с преимущественным поражением нервной системы. Многие дети с этими заболеваниями рождаются здоровыми, но затем происходят тяжелые нарушения развития.

Нейрональные болезни накопления — это, как правило, аутосомно-рецессивные заболевания, в основе

которых лежит дефицит специфических ферментов, участвующих в катаболизме сфинголипидов, мукополисахаридов или муколипидов. Характерно накопление субстратов этих ферментов в лизосомах нейронов, что приводит к гибели клеток. Результат поражения корковых нейронов — когнитивные нарушения, которые могут проявляться судорожными приступами. Причинно-следственная связь между накоплением субстратов, повреждением клетки и ее гибелью остается невыясненной.

Лейкодистрофии характеризуются нарушениями синтеза и обмена миелина. При этих состояниях редко происходит накопление субстратов в нейронах. В ряде случаев наблюдается дефект в лизосомах, в других случаях — в пероксисомах. Диффузное поражение белого вещества приводит к нарушениям двигательной функции, спастичности, гипотонусу или атаксии. Большинство лейкодистрофий наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют несколько вариантов каждой формы лейкодистрофий. Варианты с манифестацией в раннем возрасте, протекают более тяжело.

Митохондриальные энцефаломиопатии представляют собой группу заболеваний, обусловленных нарушениями процессов окислительного фосфорилирования в результате мутации генов митохондрий. При митохондриальной энцефаломиопатии в патологический процесс вовлекаются как скелетные мышцы, так и серое вещество (*см.* главу 27).

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Нейрональные цероидные липофусцинозы

Эта группа наследственных болезней накопления характеризуется отложением в лизосомах различных субстратов. Объединяющим признаком является накопление в нейронах липофусцина — аутофлуоресцирующего вещества с множеством ультраструктурных характеристик. Дисфункция нейронов приводит, как правило, к слепоте, психическим нарушениям и судорожным приступам. Заболевания этой группы подразделяют по возрасту манифестации на нейрональные цероидные липофусцинозы раннего детского возраста, позднего детского возраста, ювенильные и нейрональные цероидные липофусцинозы взрослых (*болезнь Куфа*), а также по типам включений.

Генетические исследования показывают, что, вероятно, затронуты 8 локусов, которые кодируют белковые продукты, участвующие в модификации и утилизации белков [72]. Ген *CLN1*, вызывающий нейрональный цероидный липофусциноз раннего детского возраста, кодирует пальмитоилпротеинтиоэстеразу-1 (PPT1), функция которой — отщепление пальмитата от молекул белка. Похожим образом действует ген *CLN3*, ответственный за большинство ювенильных нейрональных цероидных липофусцинозов (второе название — *болезнь Баттена*) и кодирующий пальмитоил-протеин-Δ-9-десатуразу — фермент, участвующий в модификации мембраносвязанных белков, содержащих пальмитат. Механизм взаимосвязи нарушения модификации белков с накоплением липофусцина неясен.

Болезнь Тея–Сакса

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте и приводит к задержке развития, параличам и другим видам неврологического дефицита. Летальный исход наступает через несколько лет. Эта патология обсуждена в главе 5 вместе с другими лизосомными болезнями накопления.

ЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Болезнь Краббе

Эта лейкодистрофия с наследованием по аутосомно-рецессивному типу возникает вследствие *дефицита галактоцереброзид-β-галактозидазы* (галактозилцерамидазы) — фермента, участвующего в расщеплении галактоцереброзида до церамида и галактозы. Всего известно более 40 мутаций гена, кодирующего этот белок и расположенного на хромосоме 14q31. Накопление галактоцереброзида само по себе не оказывает токсического воздействия при этом заболевании. Считается, что остаток жирной кислоты отщепляется от этой молекулы за счет альтернативного пути катаболизма, в результате образуется галактосфингозин, который обладает цитотоксическим действием и может поражать олигодендроциты.

Заболевание манифестирует обычно между 3 и 6 мес жизни, быстро прогрессирует и редко продолжается более 2 лет. В симптоматике преобладают различные двигательные расстройства, включая ригидность и слабость мышц. Постепенно возникают трудности с пероральным кормлением. В ЦНС и в периферических нервах выявляются демиелинизация и деструкция олигодендроцитов (рис. 28.43), нейроны и аксоны относительно сохранны. Уникальным диагностически значимым признаком болезни Краббе является агрегация набухших макрофагов (*шаровидные клетки*) в паренхиме и периваскулярно (*см.* рис. 28.43, *врезка*). Возможно лечение заболевания путем трансплантации пуповинной крови на досимптомной стадии [73].

Метахроматическая лейкодистрофия

Это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется дефицитом *лизосомного фермента арилсульфатазы А*. Этот фермент отсоединяет сульфат от сульфатсодержащих липидов (сульфатидов), осуществляя первый этап их утилизации. Дефицит этого фермента приводит к накоплению сульфатидов, в основном цереброзидсульфата, и распаду миелина (каким образом дефицит фермента приводит к распаду миелина, неизвестно, хотя опубликованы данные, что сульфатиды подавляют дифференцировку олигодендроцитов). Ген, кодирующий арилсульфатазу, находится в дистальном конце хромосомы 22q; известны многочисленные его мутации. Описаны различные клинические виды метахроматической лейкодистрофии: *поздняя инфантильная форма* (самая частая), *ювенильная форма* и *форма, встречающаяся у взрослых*. Первые две манифестируют двигательными нарушениями и прогрессируют медленно (летальный исход наступает через 5–10 лет). У взрослых первыми

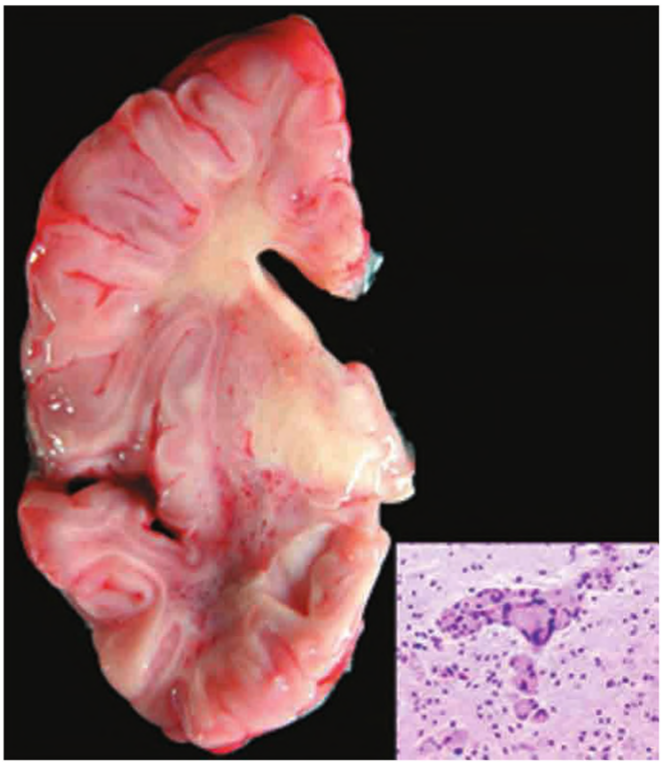


РИС. 28.43 Болезнь Краббе. Белое вещество на значительном протяжении имеет серо-желтый цвет из-за демиелинизации. *Врезка*: шаровидные клетки — «визитная карточка» заболевания.

проявлениями заболевания становятся психические и когнитивные расстройства, а двигательные нарушения присоединяются позднее. Лечение заключается в трансплантации стволовых клеток костного мозга, но терапия эффективна только до появления неврологических нарушений [74].

Наиболее важный гистологический признак заболевания — демиелинизация с последующим глиозом. В белом веществе рассеяны макрофаги с вакуолизированной цитоплазмой. Вакуоли содержат сложные кристаллические структуры, состоящие из сульфатидов. Из-за них при окрашивании некоторыми красителями, включая толуидиновый синий, происходит сдвиг спектра поглощения красителя — *метахромазия*. Похожие изменения наблюдаются и в периферических нервах. Выявление метахроматического субстрата в моче также является чувствительным методом диагностики.

Адренолейкодистрофия

Это заболевание имеет несколько генетически и клинически отличающихся разновидностей и характеризуется прогрессирующими симптомами, обусловленными демиелинизацией аксонов центральной и периферической нервной системы, а также надпочечниковой недостаточностью. При раннем появлении симптомов болезнь протекает более быстро. Сцепленное с Х-хромосомой заболевание, как правило, манифестирует в раннем школьном возрасте неврологическими нарушениями и надпочечниковой недостаточностью, протекает быстро и завершается летальным исходом. При позднем появлении симптомов течение заболевания более медленное. У взрослых на первый план выходят поражения периферических нервов, развивающиеся в течение десятилетий. Заболевание вызвано мутациями гена *ALD* на хромосоме Xq28, который является членом семейства АТФ-связанных кассетных транспортных белков (ABCD1). Однако корреляции между этими мутациями и течением заболевания почти нет. Болезнь характеризуется невозможностью катаболизма жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA) в пероксисомах, что приводит к увеличению концентрации VLCFA в сыворотке. Происходит демиелинизация в сочетании с глиозом и распространенной лимфоцитарной инфильтрацией. Для заболевания характерна атрофия коры надпочечников, в оставшихся клетках которой определяется накопление VLCFA.

Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера

Эта сцепленная с Х-хромосомой фатальная лейкодистрофия манифестирует сразу после рождения или в раннем детстве и характеризуется медленно прогрессирующими симптомами поражения белого вещества. У больных детей на начальной стадии заболевания наблюдаются маятникообразные движения глаз, гипотонус, хореоатетоз и пирамидная недостаточность, затем присоединяются спастичность, деменция и атаксия. Хотя миелин в больших полушариях практически отсутствует, могут определяться отдельные очаги с сохранным миелином, что придает ткани тигроидную окраску при окрашивании на миелин.

Заболевание в большинстве случаев ассоциируется с мутациями гена, расположенного на Х-хромосоме и кодирующего два белка миелина, имеющих альтернативный сплайсинг — протеолипидный белок (PLP) и DM20. Дупликации гена — самая частая мутация; также известны точечные мутации, в результате которых образуются «немые» аллели. До сих пор неизвестно, каким образом эти мутации вызывают заболевание [75]. Тот же локус Х-хромосомы является сайтом мутации, выявляемой при спастической параплегии формы SPG2.

Болезнь Канавана

Для этого заболевания характерны мегалэнцефалия, выраженная недостаточность психического развития, слепота и симптомы поражения белого вещества мозга. Симптомы заболевания появляются в раннем детском возрасте и неуклонно прогрессируют, приводя к смерти через несколько лет после манифестации. При аутопсии выявляется губкообразная дегенерация белого вещества. Заболевание обусловлено накоплением *N*-ацетиласпартата в результате мутаций, приводящих к утрате функции аспартацилазы, кодируемой геном на 17-й хромосоме. Механизм демиелинизации остается неясен [76].

Болезнь Александера

При этом заболевании отмечаются мегалэнцефалия, судорожные приступы и нарастающая задержка психо-

моторного развития. Морфологически выявляется дегенерация белого вещества, обычно прогрессирующая в лобно-затылочном направлении. Характерными патоморфологическими признаками являются выраженное периваскулярное накопление волокон Розенталя в субпиальных и субэпендимальных областях и в паренхиме мозга. Установлено, что волокна Розенталя состоят из различных белков теплового шока, включая αB-кристаллин, однако в основе болезни Александера лежат мутации гена, кодирующего белок GFAP [77]. Считается, что заболевание обусловлено мутацией, в результате которой у белка снизилась способность к образованию филаментов и к индукции реакций на стресс.

Лейкодистрофия с исчезновением белого вещества

Лейкодистрофия с исчезновением белого вещества была названа так в связи с особым характером прогрессирования, выявляемого с помощью нейровизуализации. Заболевание вызвано мутациями генов, кодирующих субъединицы фактора инициации трансляции эукариот 2B (eIF2B) [78, 79]. Заболевание обычно развивается постепенно в течение первых 20 лет жизни, когда появляются атаксия и судорожные приступы. Болезнь неуклонно прогрессирует и часто осложняется интеркуррентными заболеваниями. Продолжительность жизни составляет, как правило, несколько лет после манифестации симптомов. Уровни eIF2B в разных участках организма снижены. Механизм избирательного поражения головного мозга с преимущественным повреждением белого вещества неизвестен.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ

Многие наследственные заболевания, связанные с нарушениями процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях, чаще всего проявляются как заболевания мышц (*см.* главу 27), второе место занимает поражение ЦНС [80, 81]. Рассмотренная ранее в этой главе атаксия Фридрейха, обусловленная мутациями гена, кодирующего фратаксин, тоже относится к митохондриальным болезням.

Синдром митохондриальной энцефаломиопатии, лактат-ацидоза и инсультоподобных эпизодов

Митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS) — наиболее частый неврологический синдром, вызванный патологией митохондрий. Заболевание характеризуется рецидивирующими эпизодами острого неврологического дефицита с когнитивной дисфункцией, мышечной слабостью и лактат-ацидозом. Во время инсультоподобных эпизодов наблюдается обычно обратимая симптоматика, не коррелирующая с поражением определенного артериального бассейна. При патоморфологическом исследовании выявляются очаги инфарктов с пролиферацией сосудов и фокусами кальцификации. Наиболее частые мутации генов, приводящие к MELAS, затрагивают транспортную РНК; также описаны мутации кодирующих генов.

Миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами

Миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами (MERRF) — наследуемое по материнской линии заболевание, характеризующееся миоклониями, судорожными приступами и миопатией. Важным симптомом является атаксия, обусловленная гибелью нейронов в структурах системы мозжечка (включая комплекс ядер нижней оливы в продолговатом мозге, кору мозжечка и его глубинные ядра). Большинство случаев MERRF вызваны мутациями транспортной РНК, которые отличаются от мутаций, лежащих в основе MELAS. У некоторых пациентов эти заболевания могут сочетаться.

Синдром Лея

Синдром Лея (*подострая некротизирующая энцефалопатия*) — это заболевание раннего детского возраста, которое характеризуется лактат-ацидозом, задержкой психомоторного развития, проблемами с кормлением, судорожным синдромом, парезами глазодвигательных мышц и слабостью с гипотонусом. Летальный исход наступает обычно через 1–2 года. При гистологическом исследовании выявляют мультифокальные, почти симметричные участки деструкции мозговой ткани, имеющие губчатый вид, и пролиферация сосудов. Наблюдается преимущественное поражение околоводопроводного серого вещества среднего мозга, покрышки моста и перивентрикулярных отделов таламуса и гипоталамуса.

Выявлено множество мутаций, каузальных для синдрома Лея, включая мутации ядерной и митохондриальной ДНК. Обнаружены различные мутации компонентов комплексов окислительного фосфорилирования, кодируемых митохондриальной ДНК, и мутации митохондриальной транспортной РНК, однако в этих случаях связь между генотипом и фенотипом, скорее всего, отсутствует. Интересно, что точечная мутация митохондриального гена, кодирующего АТФазную субъединицу комплекса V, вызывает развитие наследуемого по материнской линии синдрома Лея, при котором в клетках содержится большое количество мутантной митохондриальной ДНК. Однако при наличии большего количества нормальных митохондрий синдром Лея с клинической и морфологической точек зрения развивается в другом ключе и характеризуется нейропатией, атаксией и пигментным ретинитом. Такое разнообразное распределение митохондриальной ДНК в клетках носит название *гетероплазмии* (*см.* главу 5).

Синдром Кернса–Сейра

Синдром Кернса–Сейра (*«офтальмоплегия плюс»*) — спорадическое заболевание, обычно обусловленное крупными перестройками/делециями в митохондриальной ДНК. Болезнь проявляется мозжечковой атак-

сией, прогрессирующим парезом всех глазодвигательных мышц до офтальмоплегии, пигментной ретинопатией и нарушениями в проводящей системе сердца. При патоморфологическом исследовании выявляется губкообразная дегенерация серого и белого вещества с гибелью нейронов, происходящей преимущественно в мозжечке. В основе заболевания лежат крупные нарушения в митохондриальном геноме.

Болезнь Альперса

Для этого заболевания характерно сочетание неврологической симптоматики с признаками дисфункции печени и патоморфологическими признаками гепатита и пролиферации желчных протоков [82]. Болезнь Альперса обычно проявляется в первые годы жизни тяжелыми резистентными судорогами, затем отмечаются задержка развития, гипотонус, атаксия и кортикальная слепота. Характерны гибель нейронов в коре больших полушарий и глубинных структурах, а также губкообразная дегенерация серого вещества. При болезни Альперса были обнаружены мутации ядерного гена, кодирующего γ-изоформу ДНК-полимеразы, которая отвечает за репликацию генома митохондрий [83].

Токсические поражения и приобретенные метаболические заболевания

Токсические поражения и приобретенные метаболические заболевания в неврологической клинике встречаются относительно часто (*см.* главу 9). Здесь представлены только их нейропатоморфологические аспекты.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ

Дефицит витамина B_1

В главе 9 уже упоминалось, что дефицит витамина B_1 (тиамина) приводит к постепенному развитию болезни *бери-бери*, проявляющейся сердечной недостаточностью. У некоторых пациентов дефицит этого витамина может приводить к появлению психотической симптоматики или офтальмоплегии с внезапным началом, названных *энцефалопатией Вернике*. Острое заболевание без лечения может трансформироваться в персистирующее и необратимое состояние — *синдром Корсакова*, характеризующийся мнестическими нарушениями и конфабуляциями. Поскольку оба состояния тесно связаны между собой, используют также термин «синдром Вернике–Корсакова». Это состояние особенно часто наблюдают при хроническом алкоголизме, но также оно встречается у лиц с заболеваниями желудка, включая рак, хронический гастрит и неукротимую рвоту. На фоне лечения тиамином наблюдается регресс проявлений энцефалопатии Вернике.

Морфология. Для энцефалопатии Вернике характерны фокусы кровоизлияний и некроза в мамиллярных телах и стенках третьего и четвертого желудочков. В ранних очагах определяются дилатированные капилляры с выступающими в просвет эндотелиальными клетками. Вследствие этих изменений капилляры становятся проницаемыми и происходят кровоизлияния. Со временем присоединяется макрофагальная инфильтрация и формируются кистозные полости с наличием в стенках макрофагов, наполненных гемосидерином. Эти хронические очаги преобладают на стадии развития корсаковского синдрома. Очаги в медиальном дорсальном ядре таламуса в высокой степени коррелируют с нарушениями памяти и конфабуляциями.

Дефицит витамина B_{12}

Дефицит витамина B_{12} часто приводит к развитию анемии (*см.* главу 14), но также оказывает существенное и нередко необратимое воздействие на нервную систему. Неврологическая симптоматика, развивающаяся в течение нескольких недель, обычно представлена онемением, парестезиями и умеренной атаксией в нижних конечностях, однако возможно быстрое прогрессирование нарушений с развитием спастической слабости в ногах. Позднее может развиться полная параплегия нижних конечностей. При незамедлительном лечении (т.е. введении витамина B_{12}) наблюдается улучшение, однако в случае полной параплегии шансы на восстановление практически отсутствуют. При микроскопическом исследовании определяется отек миелиновых оболочек с образованием вакуолей. Эти изменения сначала наблюдаются на уровне среднегрудных сегментов. По мере развития заболевания происходит дегенерация в задних столбах и пирамидных путях. Изолированное поражение нисходящих либо восходящих путей характерно для многих заболеваний спинного мозга, но дегенерация и нисходящих, и восходящих волокон является особенностью дефицита витамина B_{12}, которую называют *подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга*.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Гипогликемия

Поскольку головной мозг нуждается в глюкозе и кислороде для получения энергии, снижение поступления глюкозы приводит к событиям, характерным для гипоксии, которые описаны ранее. Определенные участки головного мозга имеют более высокую чувствительность к гипогликемии по сравнению с остальными. Снижение концентрации глюкозы в крови сначала приводит к избирательному повреждению крупных пирамидных нейронов коры больших полушарий, которое в особо тяжелых случаях может трансформироваться в псевдоламинарный кортикальный некроз с преимущественным поражением глубоких слоев. Гиппокамп тоже очень чувствителен к снижению поступления глюкозы, характерна гибель пирамидных нейронов зоны CA1 гиппокампа (в секторе Зоммера). Высокой чувствительностью к гипогликемии обладают и клетки Пуркинье в коре мозжечка, хотя и в меньшей степени, чем к гипоксии. Если выраженность и длительность гипогликемии велики, то происходит распространенное повреждение различных отделов головного мозга.

Гипергликемия

Гипергликемия — это самое частое осложнение СД на фоне неадекватного его лечения, также наблюдается при кетоацидозе и гиперосмолярной коме. Характерны дегидратация и угнетение сознания вплоть до комы. Коррекция гиповолемии должна быть постепенной, в противном случае возможен выраженный отек головного мозга.

Печеночная энцефалопатия

Патогенез печеночной энцефалопатии описан в главе 18. Реакции нейронов в ЦНС обусловлены преимущественно ответом клеток глии. В коре и базальных ядрах, а также в других субкортикальных структурах, содержащих серое вещество, присутствуют клетки Альцгеймера типа II.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ

Повреждение клеток и тканей токсичными агентами описано в главе 1. Здесь приведены некоторые важные аспекты токсического поражения нервной системы.

Отравление угарным газом

При отравлении угарным газом наблюдаются типичные патоморфологические изменения, обусловленные гипоксией и нарушением транспортной функции гемоглобина. Наблюдается избирательное поражение нейронов III и V слоев коры мозга, сектора Зоммера гиппокампа и грушевидных клеток Пуркинье в коре мозжечка. Может развиваться двухсторонний некроз бледного шара, что более характерно для гипоксии, обусловленной отравлением угарным газом, чем для гипоксии другой этиологии. В отдаленном периоде может происходить демиелинизация белого вещества.

Отравление метиловым спиртом

Метиловый спирт поражает главным образом сетчатку. В токсическом поражении сетчатки могут участвовать формиаты (основные метаболиты метанола). Происходят дегенерация ганглиозных клеток, а затем — амавроз. При тяжелых отравлениях наблюдаются избирательный некроз скорлупы с двух сторон и очаговый некроз белого вещества.

Отравление алкоголем

Опыт показывает, что острое отравление этиловым спиртом обратимо, но на фоне хронического алкоголизма происходят необратимые изменения с разными неврологическими проявлениями, в т.ч. синдромом Вернике–Корсакова. Токсические эффекты хронического злоупотребления алкоголем могут быть прямыми или опосредованными нутритивными нарушениями. Дисфункция мозжечка возникает в ≈ 1% случаев и проявляется статической атаксией, неустойчивой походкой и нистагмом. При гистологическом исследовании выявляются атрофия и гибель зернистых клеток, больше выраженные в переднем отделе червя (рис. 28.44). На поздних стадиях происходят дегенерация клеток Пуркинье и пролиферация астроцитов (*глиоз Бергмана*) между истонченным зернистым слоем и молекулярным слоем коры мозжечка. Алкогольный синдром плода описан в главах 9, 10.

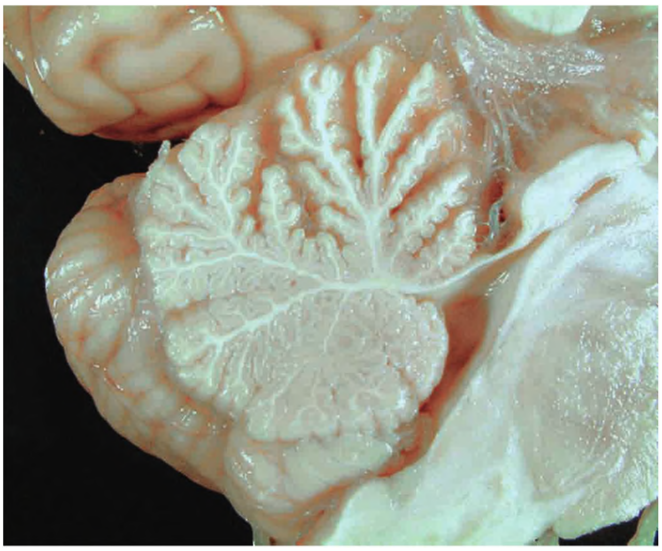


РИС. 28.44 Алкогольная мозжечковая дегенерация. Передний отдел червя (*вверху*) атрофичен, борозды расширены.

Лучевое поражение нервной системы

Как указывалось в главе 9, воздействие высоких доз ионизирующей радиации (> 1000 Зв) вызывает некупируемую тошноту, спутанность сознания, судороги и быстрое развитие комы с летальным исходом. Отсроченные эффекты лучевого поражения проявляются быстро развивающимися симптомами: головной болью, тошнотой, рвотой, отеком диска зрительного нерва. Эти симптомы могут персистировать в течение нескольких месяцев или лет после экспозиции. К патоморфологическим изменениям ЦНС относятся обширные участки коагуляционного некроза и перифокальный отек. Обычно патологические изменения ограничены белым веществом. Все структуры в очаге поражения, включая астроциты, аксоны, олигодендроциты и сосуды, некротизируются. В перифокальной зоне коагуляционного некроза могут обнаруживаться белковоподобные сфероидные структуры, в сосудах — утолщение стенок с интрамуральным отложением фибриноподобного вещества. Описано развитие опухолей, индуцированных радиацией (саркомы, глиомы, менингиомы), которые возникают через несколько лет после воздействия.

Комбинированное токсическое поражение на фоне лечения метотрексатом и лучевой терапии

Токсичность, обусловленная метотрексатом, как правило, проявляется на фоне химиотерапии и лучевой терапии как при одновременном, так и при последовательном их проведении (интервал между процедурами может достигать нескольких месяцев). Сначала возникают слабость, вялость, атаксия и спутанность сознания; симптомы могут быстро нарастать. В од-

них случаях симптоматика разрешается спонтанно, в других происходит угнетение сознания до комы. Нейротоксичность метотрексата редко приводит к летальному исходу. Механизмы отсроченных эффектов метотрексата неизвестны.

Патоморфологической основой симптомов являются очаги коагуляционного некроза в белом веществе, расположенные, как правило, перивентрикулярно, но иногда в белом веществе или в стволе очаги расположены диффузно. Часто наблюдаются дилатация окружающих аксонов и образование аксональных шаров. Аксоны и тела нейронов вблизи зон поражения подвергаются дистрофической минерализации, и в этой области развивается глиоз.

Опухоли

Частота опухолей ЦНС составляет 10–17 случаев в год на 100 тыс. населения для внутричерепных опухолей и 1–2 случая в год на 100 тыс. населения для спинальных опухолей. От 50 до 75% всех новообразований составляют первичные опухоли, остальные являются метастатическими. Интересно, что у детей опухоли ЦНС составляют 20% всех онкологических заболеваний детского возраста и до 70% всех опухолей локализуются в задней черепной ямке. Сопоставимая доля опухолей у взрослых приходится на супратенториальную локализацию. Большой интерес представляет обнаружение первичных (стволовых) клеток, которые обусловливают рост опухоли и поэтому могут стать основной мишенью для таргетной терапии в будущем [84, 85].

Патоморфологами разработаны различные классификации для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей на основе их гистологических особенностей. Однако на клиническое течение заболевания также влияют и другие индивидуальные свойства опухолей мозга. Так, например, при глиальных опухолях с гистологическими признаками доброкачественности (низкая митотическая активность, медленный рост и отсутствие клеточного полиморфизма), могут наблюдаться инфильтрация обширных участков мозга и тяжелый неврологический дефицит. Прогноз будет неблагоприятным из-за невозможности удаления опухоли без повреждения функционально значимых зон мозга. К летальному исходу могут приводить новообразования любой гистологии, но имеющие неблагоприятное анатомическое расположение. Так, доброкачественная менингиома, оказывающая давление на продолговатый мозг, может вызвать остановку дыхания и сердца. Хотя даже самые злокачественные опухоли крайне редко метастазируют за пределы ЦНС, возможно распространение клеток высокодифференцированных и анапластических опухолей по путям ликворооттока.

В классификациях опухолей объединены гистологические и биологические характеристики и принципы новых методов молекулярной диагностики опухолей [86, 87]. В современных протоколах лечения и при экспериментальных исследованиях обычно используют гистологическую классификацию опухолей ЦНС ВОЗ 2007 г., согласно которой все опухоли подразделяют на 4 степени злокачественности: G1 и G2 — доброкачественные опухоли, G3 и G4 — злокачественные опухоли. В рамках данной классификации все опухоли различной степени анаплазии имеют индивидуальные названия. При рецидивах опухоль часто переходит в следующую степень анаплазии, поэтому опухоль называют уже иначе. Следует понимать, что в рамках данной классификации речь идет лишь о прогрессировании опухоли, а не о появлении нового заболевания.

Далее рассмотрены основные первичные опухоли ЦНС и некоторые другие, а также внемозговые опухоли из мозговых оболочек и периферических нервов.

ГЛИОМЫ

Глиомы — одни из самых распространенных первичных опухолей головного мозга. К глиальным опухолям относятся *астроцитомы*, *олигодендроглиомы* и *эпендимомы*.

Астроцитома

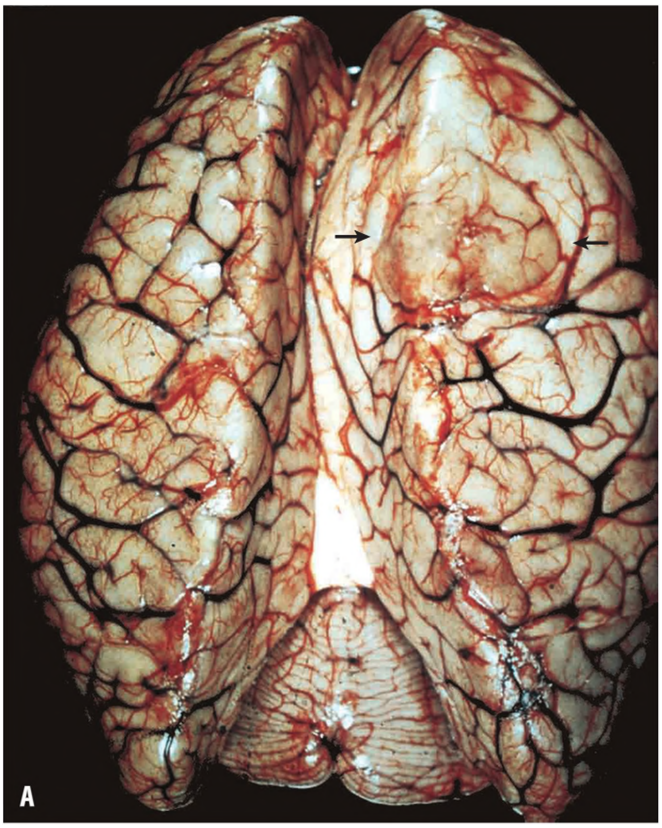
Опухоли из астроцитов можно разделить на две группы: *диффузные* и *условно отграниченные*. Для каждого типа опухолей характерны определенные гистологические особенности, локализация, возраст манифестации и течение.

Диффузная астроцитома

Эта опухоль составляет ≈ 80% всех первичных опухолей головного мозга у взрослых. Наиболее часто эта опухоль встречаются в возрасте 30–60 лет и обычно расположена в больших полушариях головного мозга, реже в мозжечке, стволе и спинном мозге. Характерными симптомами являются судорожные приступы, головная боль и очаговый неврологический дефицит, проявления которого соответствуют локализации опухоли. Гистологически диффузные астроцитомы варьируют от доброкачественных астроцитом (G2) до анапластических астроцитом (G3) и глиобластом (G4). Из глиальных опухолей к высокодифференцированным (G1) относят пилоцитарную астроцитому и некоторые другие.

Морфология. Макроскопически *диффузная астроцитома* выглядит как слабо отграниченная серая опухоль, инфильтрирующая и разрушающая окружающие здоровые ткани мозга (рис. 28.45). Размеры опухоли варьируют от небольших (несколько сантиметров) до огромных образований, занимающих все полушарие. Поверхность разреза опухоли по консистенции может быть как плотной, так и мягкой и желеобразной. Также возможна кистозная дегенерация. Даже при наличии четких границ опухоли всегда существуют отдельные опухолевые клетки, инфильтрирующие нормальную ткань мозга.

При микроскопическом исследовании характерными гистологическими особенностями диффузной астроцитомы являются небольшое или умеренное повышение клеточности, наличие плеоморфных клеток, экспрессирующих белок GFAP, из-за которого опухоль имеет волокнистое строение. Граница между опухоле-



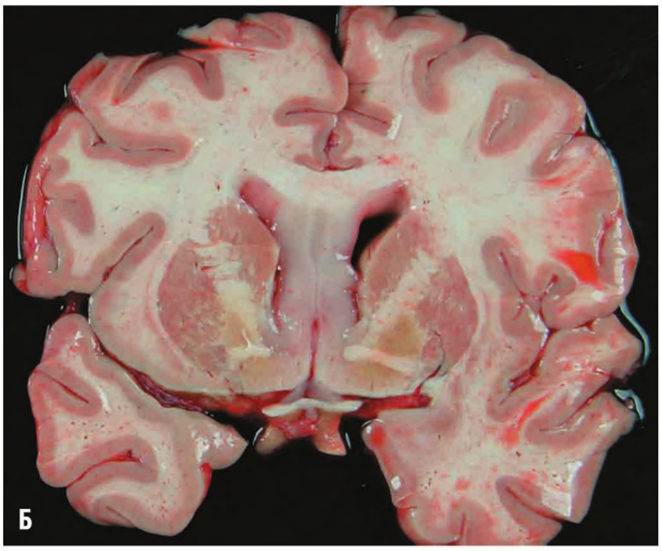


РИС. 28.45 Диффузная астроцитома. **(А)** Опухоль правой лобной доли вызывает расширение и уплощение извилин (*стрелки*). **(Б)** Двухстороннее расширение прозрачной перегородки за счет серой стекловидной опухоли.

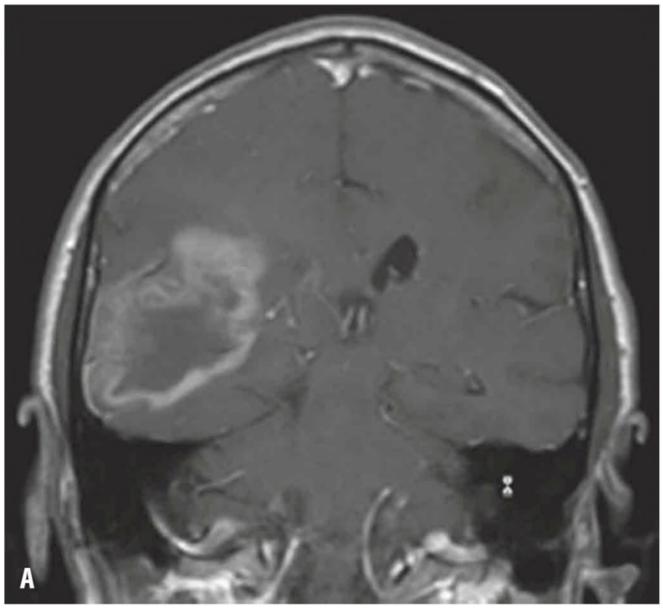


РИС. 28.46 **(А)** На T_1-взвешенной МРТ во фронтальной проекции с контрастным усилением определяется большое объемное образование в правой височной доле с кольцевидным накоплением контрастного вещества, распространяющееся в теменную долю. **(Б)** Глиобластома с некротическим центром, кровоизлиянием и инфильтративным ростом в окружающие структуры.

вой тканью и нормальными участками мозга нечеткая; отдельные опухолевые клетки могут быть обнаружены на отдалении от опухолевого узла.

Для *анапластической астроцитомы* характерны более выраженная клеточность и ядерный плеоморфизм, часто обнаруживаются фигуры митоза. *Гемистоцитарной астроцитомой* называют опухоль, клетки которой имеют ярко эозинофильную цитоплазму с большим количеством толстых отростков.

Глиобластома (прежнее название — *мультиформная глиобластома*) имеет гетерогенное строение (рис. 28.46). Одни участки опухоли плотные и белого цвета, другие мягкие и желтого цвета за счет некроза, в третьих могут наблюдаться кистозная дегенерация и кровоизлияния. Глиобластома имеет те же гистологические характеристики, что и анапластическая астроцитома, но глиобластому отличает наличие некроза и пролиферации сосудов. Опухолевые клетки группируются вокруг

зоны некроза, образуя так называемые псевдопалисадные структуры (рис. 28.47). В результате пролиферации клеток сосудов образуются плотные скопления клеток, пролабирующие в просвет. Критерием пролиферации клеток является двойной слой эндотелиальных клеток. При выраженной пролиферации клеток сосудистой стенки скопления принимают шаровидную форму (так называемые *гломерулярные тельца*; *см.* рис. 28.47). Клетки злокачественной астроцитомы в ответ на гипоксию продуцируют VEGF, который участвует в формировании сосудов опухоли. Вследствие высокой гетерогенности ткани опухоли единичные скудные биоптаты могут не иметь диагностической ценности и не отражать всех особенностей данной опухоли.

При состоянии, называемом *глиоматозом головного мозга*, наблюдается множественная инфильтрация опухолевыми клетками, иногда поражается весь головной мозг. Поскольку инфильтрация носит диссеминированный характер, заболевание относят к агрессивным (G3) независимо от особенностей конкретных опухолевых клеток.

Молекулярная генетика. С анапластической трансформацией диффузных астроцитом в злокачественные ассоциируются определенные молекулярно-генетические альтерации [86, 88]. Для астроцитом низкой степени злокачественности наиболее характерны мутации гена *p53* и повышенная экспрессия PDGF-α и его рецептора. При злокачественной трансформации астроцитом выявляются разрывы в двух известных генах-супрессорах опухолей (*RB* и *p16/CDKN2A*) и в одном предполагаемом гене-супрессоре опухолей, расположенном на хромосоме 19q.

Задолго до начала использования новейших методов генетической диагностики опухолей стало известно, что глиобластома развивается по двум основным сценариям: сразу в злокачественном варианте (*первичная глиобластома*), чаще у пожилых, и путем злокачественной трансформации доброкачественных глиом (*вторичная глиобластома*), что более характерно для молодых пациентов. Между этими вариантами глиобластом существуют определенные молекулярно-генетические отличия, но перекрывающиеся генетические характеристики, которые, по всей видимости, обусловливают одни и те же механизмы развития.

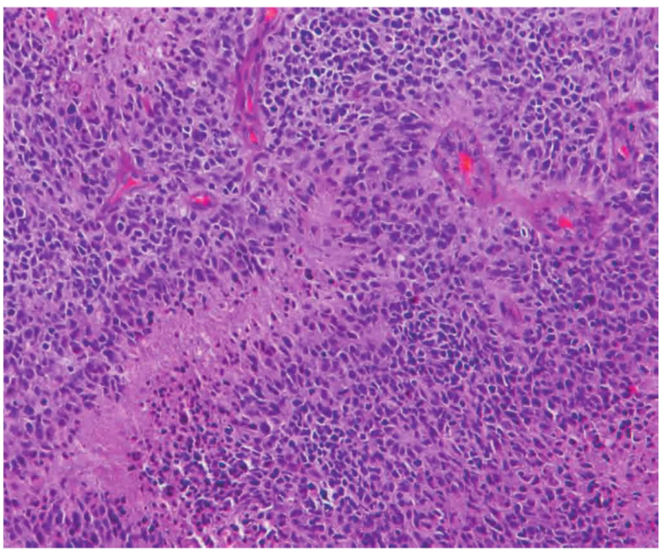


РИС. 28.47 Глиобластома. Очаги некроза с псевдопалисадным расположением ядер опухолевых клеток и пролиферацией эндотелиальных клеток.

Так, мутацию гена *p53* чаще можно обнаружить во вторичной глиобластоме, а амплификация гена *MDM2*, кодирующего ингибитор p53, более характерна для первичной астроцитомы. Усиление сигнального пути через рецепторы PDGF-α типично для вторичных глиобластом, в первичной глиобластоме присутствуют мутантные гены *EGFR*, кодирующие аберрантные формы белка EGFR, известные как EGFRvIII. Мутация гена *p53* и амплификация гена *MDM2* приводят к активации рецепторов тирозинкиназы и сигнальных путей RAS/PI3K, обусловливающих рост и жизнеспособность опухолевых клеток (*см.* главу 7). По данным полного геномного секвенирования комбинации мутаций, активирующих RAS-киназу и PI3K и инактивирующих p53 и RB, обнаруживаются в 80–90% случаев первичных глиобластом [90].

Клинические признаки. Клиническая картина при диффузной астроцитоме, среди прочего, зависит от локализации и темпов роста опухоли. Хорошо дифференцированные диффузные астроцитомы могут оставаться стабильными или медленно прогрессировать в течение многих лет. Средняя выживаемость пациентов с таким диагнозом превышает 5 лет. Однако состояние ухудшается при трансформации опухоли в злокачественную, которая характеризуется быстрым ростом.

С помощью нейровизуализации можно обнаружить масс-эффект и перифокальный отек. При астроцитомах высокой степени злокачественности увеличение проницаемости сосудов способствует контрастированию очагов. Прогноз при глиобластоме остается крайне неблагоприятным, хотя применение новых схем химиотерапии немного увеличило продолжительность жизни больного [92].

Метилирование промотора гена, кодирующего фермент репарации ДНК, который называют 6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазой (MGMT), обусловливает утрату способности опухолевых клеток к репарации ДНК после повреждений, вызванных действием алкилирующих препаратов [91]. Лечение пациентов с глиобластомой ингибиторами тирозинкиназы, которые влияют на EGFR, дает положительные результаты [89]. В настоящее время при проведении всех этапов стандартного лечения глиобластомы (хирургическое удаление, лучевая терапия и химиотерапия) средняя продолжительность жизни после постановки диагноза увеличилась до 15 мес, а 25% пациентов жили более 2 лет. Выживаемость значительно ниже у пожилых при низком индексе Карновского и больших неоперабельных опухолях.

Пилоцитарная астроцитома

Пилоцитарная астроцитома отличается от других опухолей специфическими патоморфологическими признаками и относительно доброкачественным течением. Как правило, пилоцитарная астроцитома наблюдается в детском и молодом возрасте и обычно локализуется

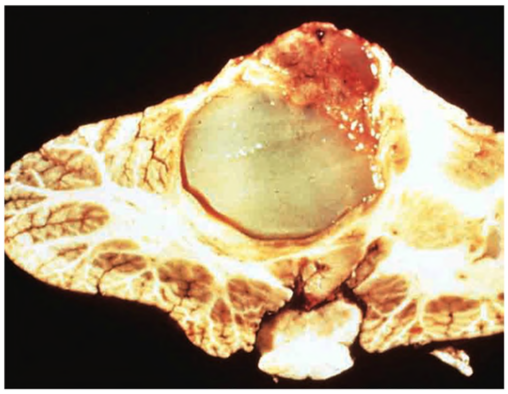


РИС. 28.48 Пилоцитарная астроцитома мозжечка, состоящая из солидной опухоли и кисты.

в гемисферах мозжечка; реже встречаются пилоцитарные астроцитомы дна и стенок третьего желудочка, зрительных нервов и больших полушарий.

Морфология. При макроскопическом исследовании опухоль имеет вид узла, четко отграниченного от мозговой ткани, характерно наличие кист (рис. 28.48). При солидном строении опухолевый узел четко отграничен и редко инфильтрирует окружающие структуры. При микроскопическом исследовании видно, что опухоль состоит из биполярных клеток с длинными отростками, экспрессирующими GFAP и формирующими плотную волокнистую сеть. Часто присутствуют волокна Розенталя и эозинофильные гранулярные тельца. При гистологическом исследовании видно, что опухоль состоит из GFAP-позитивных биполярных клеток с нитевидными отростками, формирующими сеть; часто обнаруживаются волокна Розенталя и эозинофильные гранулярные тельца. Характерно увеличение количества сосудов с утолщенными стенками или пролиферацией клеток в них, но это не является предиктором неблагоприятного исхода. Некроз и митотическая активность опухолевых клеток нехарактерны. В отличие от диффузной фибриллярной астроцитомы любой степени анаплазии у пилоцитарной астроцитомы есть четкая зона, ограничивающая опухоль от окружающей мозговой ткани.

Эти опухоли прогрессируют очень медленно и, как правило, доступны для хирургического удаления, особенно если располагаются в мозжечке. Неполное удаление или развитие симптоматических рецидивов ассоциируется с увеличением объема кист, а не с ростом солидной части. При распространении опухоли в зрительный тракт из гипоталамуса течение заболевания менее благоприятное. Помимо отграниченности пилоцитарную астроцитому отличают от диффузной астроцитомы редкие мутации гена *p53* и другие генетические дефекты. Для пилоцитарных астроцитом, возникающих при нейрофиброматозе типа I, характерна утрата функции нейрофибромина, что не наблюдается при спорадических опухолях.

Плеоморфная ксантоастроцитома

Эта опухоль часто локализуется в височной доле и наблюдается у детей и молодых людей, проявляясь частыми судорожными приступами. Опухоль состоит из атипичных, иногда причудливой формы астроцитов, в которых накапливаются липиды. Эти клетки обычно экспрессируют нейрональные и глиальные маркеры. Выраженность ядерной атипии может быть крайне высокой, что обычно свидетельствует о высокой степени злокачественности опухоли, но такие признаки, как большие отложения ретикулина, отсутствие некроза и митоза, относительное отграничение и хронические воспалительные инфильтраты противоречат этому. Плеоморфная ксантоастроцитома, как правило, представляет собой опухоль низкой степени злокачественности (G2), 5-летняя выживаемость достигает 80%. Некроз и фигуры митоза отражают анаплазию, при которой прогноз менее благоприятный.

Глиомы ствола

Глиома ствола мозга чаще встречается в возрасте 1–20 лет и составляет ≈ 20% всех первичных опухолей мозга в данной возрастной группе. Клиническое течение заболевания зависит от анатомической локализации опухоли: внутренние глиомы моста (наиболее распространенные и, как правило, более агрессивные), экзофитные опухоли цервикомедуллярного перехода (менее агрессивные) и глиомы пластинки четверохолмия (наиболее благоприятный вариант). Среди редко встречающихся глиом ствола у взрослых преобладают внутренние глиомы моста: диффузные фибриллярные астроцитомы низкой степени злокачественности и глиобластомы соответственно с различным течением и прогнозом.

Олигодендроглиомы

Олигодендроглиомы составляют 5–15% всех глиом головного мозга и в основном встречаются в возрасте 30–50 лет. Заболевание, как правило, длится несколько лет и проявляется судорожными приступами. Опухоль чаще поражает белое вещество больших полушарий мозга.

Морфология. Макроскопически опухоль представляет собой хорошо отграниченную желеобразную ткань серого цвета с кистами, участками кровоизлияний и кальцификации. При микроскопическом исследовании опухоль выглядит как скопление сходных по внешнему виду клеток со сферическими ядрами, содержащих мелкий гранулярный хроматин (как и в нормальных олигодендроцитах), окруженных светлым ободком цитоплазмы (рис. 28.49). Характерно наличие тонкой сети анастомозирующих капилляров. Кальцификаты различных размеров (от небольших участков до крупных очагов обызвествления) обнаруживаются в 90% образцов. Поскольку опухоль инфильтрирует кору головного мозга, формируется вторичная структура опухоли, образованная скоплением опухолевых клеток вокруг нейронов. Митотическая активность практически не выявляется, пролиферативный индекс очень низкий. Олигодендроглиома является опухолью низкой степени злокачественности (G2).

Анапластическая олигодендроглиома со степенью злокачественности G3 характеризуется повышенными митотической активностью и клеточностью, ядерной атипией и наличием очагов некроза. Такие участки можно обнаружить и в некоторых узлах олигодендро-

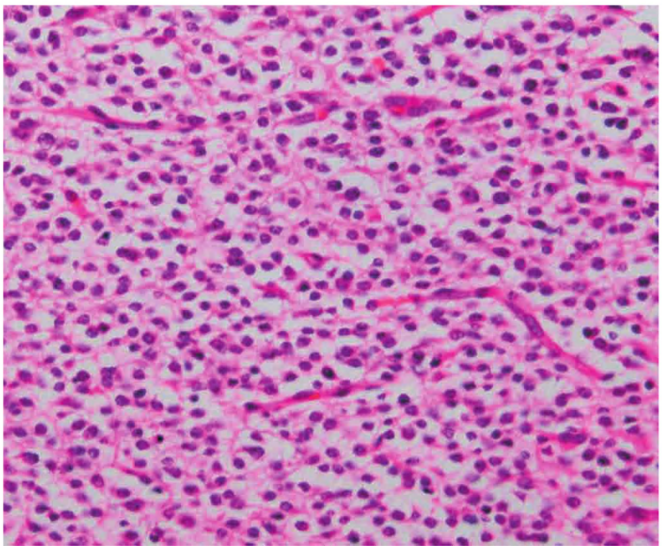


РИС. 28.49 Олигодендроглиома. Ядра опухолевых клеток округлые, светлая цитоплазма образует ободок. Опухоль кровоснабжают тонкостенные сосуды.

глиомы со степенью злокачественности G2. В участках высокой степени злокачественности также присутствуют напоминающие другие элементы опухоли круглые клетки с экспрессией GFAP в цитоплазме и ядрами. Микрогемистоциты отличаются от гемистоцитарных астроцитов малым количеством отростков, а промежуточные филаменты локализуются отдельно в небольшом участке цитоплазмы. Некоторые олигодендроглиомы высокой степени злокачественности не отличаются от глиобластомы. Поскольку эти гистологические характеристики коррелируют с неблагоприятным прогнозом, анапластическая олигодендроглиома и глиобластома отнесены к одной категории.

Молекулярная генетика. Помимо характерных патоморфологических особенностей существует немало молекулярно-генетических маркеров, по которым отличают анапластическую олигодендроглиому от астроцитарной опухоли. В 80% олигодендроглиом (при определенных критериях исследования) отсутствует гетерозиготность в хромосомах 1p и 19q. Специфические локусы в геноме опухоли, ответственные за ее происхождение, остаются невыясненными. По мере трансформации в анапластическую олигодендроглиому, как правило, происходят дополнительные изменения молекулярно-генетического профиля. К ним относятся утрата 9p, утрата 10q и мутация гена *CDKN2A*. В отличие от злокачественных астроцитом в анапластической олигодендроглиоме отсутствует амплификация гена *EGFR*, но во многих случаях содержание белка EGFR увеличено.

Изменения молекулярно-генетического профиля анапластических олигодендроглиом обусловливают тактику лечения. При опухолях с утратой 1p и 19q, но не имеющих других альтераций, эффективны химиотерапия и лучевая терапия [91]. Наличие дополнительных генетических изменений обусловливает непродолжительный ответ на лечение, а опухоли без потери 1p и 19q резистентны к стандартной терапии.

Клинические признаки. В целом пациенты с олигодендроглиомами имеют гораздо более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с астроцитомами. Благодаря стандартизированному лечению (хирургическое удаление, лучевая терапия и химиотерапия) удалось добиться средней выживаемости 5–10 лет. Однако при анапластической олигодендроглиоме прогноз резко ухудшается: период злокачественной трансформации составляет, как правило, около 6 лет.

Термины «олигоастроцитома» и «анапластическая олигоастроцитома» говорят о том, что опухоли имеют в своем составе отдельные, отграниченные друг от друга участки олигодендроглиомы и астроцитомы. Критерии диагностики этих опухолей противоречивы. Несмотря на свою двухфазную структуру, данные опухоли являются моноклональными и имеют либо делецию 1p и 19q, либо мутации гена *p53*.

Эпендимома и другие паравентрикулярные опухоли

Эпендимома — это опухоль, развивающаяся из клеток эпендимальной выстилки желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга. У пациентов до 20 лет опухоль обычно локализуется в области четвертого желудочка и составляет 5–10% всех первичных опухолей мозга в этой возрастной группе. У взрослых опухоль чаще всего локализуется в спинном мозге, нередко развиваясь на фоне нейрофиброматоза типа II.

Морфология. Эпендимома в четвертом желудочке, как правило, представляет собой солидную опухоль или папиллярную ткань, распространяющуюся со дна желудочка (рис. 28.50А). Эпендимомы довольно хорошо отграничены от окружающей мозговой ткани, но близкое расположение функционально значимых ядер моста и продолговатого мозга практически исключает возможность полного удаления опухоли. Только интрамедуллярные опухоли спинного мозга, имеющие четкие границы, удается удалить радикально. При микроскопическом исследовании на фоне плотной сети фибрилл определяются клетки с мономорфными ядрами круглой или овальной формы, содержащими много зернистого хроматина. Опухолевые клетки могут образовывать округлые или удлиненные, напоминающие эмбриональные эпендимальные канальцы структуры (розетки) (*см.* рис. 28.50Б). Часто выявляются *периваскулярные псевдорозетки*, в которых опухолевые клетки группируются вокруг сосудов с зонами врастания в их стенки тонких эпендимальных отростков. В большинстве эпендимом обнаруживается экспрессия GFAP. Обычно эпендимомы — хорошо дифференцированные опухоли (G2), анапластическая эпендимома характеризуется выраженной клеточностью, высокой митотической активностью, имеет очаги некроза и меньшую дифференцировку (G3).

Миксопапиллярная эпендимома чаще локализуется в области конечной части спинного мозга, состоит из папиллярных элементов на миксоидном фоне и содержит клетки, напоминающие эпендимальные. Вокруг папиллярных центров располагается кубический эпителий со светлой цитоплазмой, содержащий нейтральные и кислые мукополисахариды. Прогноз зависит от радикальности удаления опухоли, при прорастании ее в субарахноидальное пространство и поражении спинномозговых корешков высока вероятность рецидива.

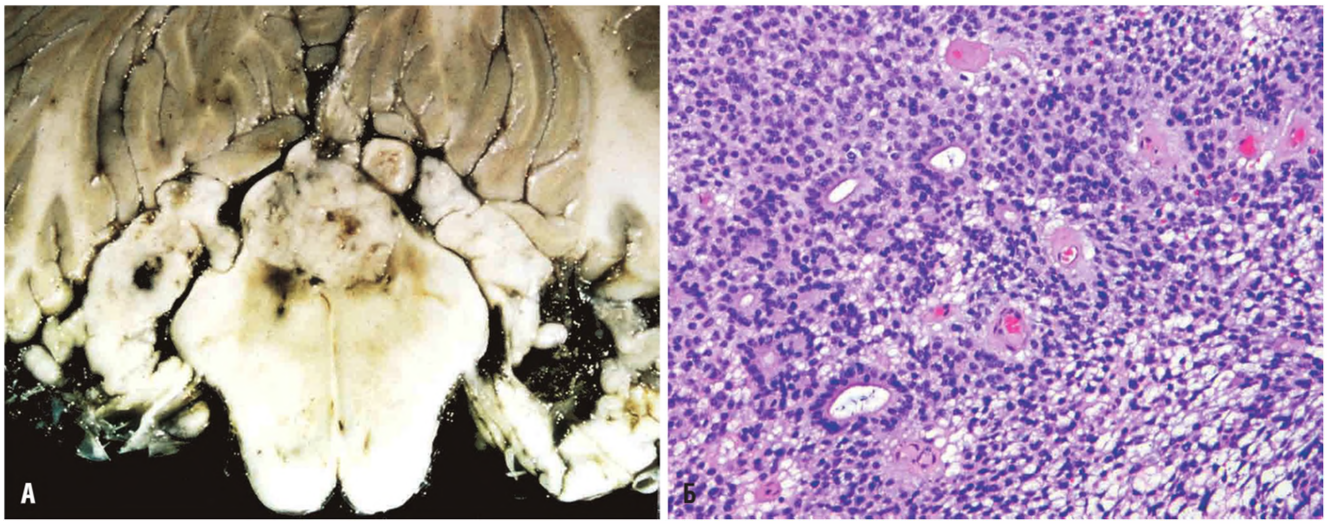


РИС. 28.50 Эпендимома. **(А)** Опухоль врастает в просвет четвертого желудочка, деформируя, сдавливая и инфильтрируя окружающие ткани. **(Б)** Гистологический препарат.

Молекулярная генетика. Эпендимомы в спинном мозге обычно обусловлены мутацией гена *NF2* (гена нейрофиброматоза типа II) на 22-й хромосоме. Для супратенториальных эпендимом характерны альтерации в 9-й хромосоме. Мутация гена *p53* и иные генетические особенности, характерные для других глиом, при эпендимоме присутствуют не всегда.

Клинические признаки. Эпендимомы задней черепной ямки обычно диагностируют при появлении гидроцефалии вследствие обструкции четвертого желудочка, а не из-за прорастания опухоли в мост и продолговатый мозг. Развитие опухоли из эпендимы желудочков обусловливает возможность метастазирования данной опухоли по путям ликворооттока. Такая диссеминация опухоли — не редкость и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Опухоль задней черепной ямки из всех возможных вариантов локализации эпендимом характеризуется наиболее агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, особенно у детей раннего возраста. 5-летняя выживаемость составляет лишь 50%. Прогноз после радикального удаления супратенториальных и спинальных эпендимом намного более благоприятный.

Существуют несколько опухолей, локализующихся сразу под эпендимальной выстилкой желудочков или связанных с сосудистым сплетением, эпителий которого является непосредственным продолжением эпендимы. Эти опухоли (за исключением карциномы сосудистого сплетения) являются доброкачественными, однако локализация вблизи функционально значимых структур может обусловливать выраженную симптоматику.

Субэпендимома — это солидная, иногда кальцифицированная опухоль, представляющая собой медленно растущие узелки, которые прикреплены к эпендимальной выстилке желудочков. Субэпендимомы часто бессимптомны, их нередко обнаруживают случайно при нейровизуализации или аутопсии. При больших размерах новообразования или локализации в узких местах желудочковой системы возможно развитие гидроцефалии. Наиболее частая локализация субэпендимом — боковые и четвертый желудочки. При микроскопическом исследовании характерными признаками субэпендимомы являются группы эпендимальных клеток, рассеянные среди плотных тонких глиальных волокон.

Хориоидпапиллома, опухоль из эпителия сосудистых сплетений желудочков, чаще встречается у детей и обычно локализуется в боковых желудочках. У взрослых хориоидпапиллома, как правило, локализуется в четвертом желудочке. Хорошо развитые папиллярные разрастания состоят из соединительнотканных стебельков, покрытых кубическим или цилиндрическим эпителием, и практически повторяют структуру нормального сосудистого сплетения. Первые симптомы заболевания обусловлены гидроцефалией, которая возникает на фоне обструкции путей ликворооттока или гиперпродукции ликвора. Более редкая *карцинома сосудистого сплетения* напоминает по своему строению аденокарциному и обычно наблюдается у детей. У взрослых нужна дифференциальная диагностика с гораздо более вероятной метастатической карциномой.

Коллоидная киста третьего желудочка — медленно растущее доброкачественное образование неопухолевой природы. Как правило, наблюдается у молодых людей. Киста располагается на крыше третьего желудочка и может вызывать обструкцию одного или двух отверстий Монро. В результате развивается жизнеугрожающая окклюзионная гидроцефалия. Основной клинический симптом — головная боль, иногда позиционная. Кисты имеют тонкую фиброзную капсулу, выстланную слоем кубического эпителия. В просвете кисты содержится желеобразная субстанция, богатая белком.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Ганглиоглиома является наиболее частой нейрональной опухолью, хотя содержит глиальный компонент.

Большинство таких опухолей растут медленно, но довольно часто происходит малигнизация глиального компонента опухоли, что приводит к быстрому прогрессированию заболевания. Характерным симптомом таких смешанных новообразований являются судорожные приступы. Хирургическое удаление новообразования, как правило, избавляет от симптоматики эпилепсии.

Морфология. Ганглиоглиомы обычно локализуются в височной доле и, как правило, содержат кисты. Ганглионарные клетки опухоли сгруппированы неравномерно, их отростки расположены хаотично. Часто выявляют двухъядерные клетки. Глиальный компонент напоминает астроцитому низкой степени злокачественности, некроз и митотическая активность нехарактерны.

Дизэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли — это редкие новообразования детского возраста, которые характеризуются судорожными приступами, доброкачественным течением и благоприятным прогнозом после хирургического удаления. Как правило, эти опухоли локализуются в височной доле, но могут быть и в других участках коры. Довольно часто наблюдается истончение костей черепа в проекции опухоли, что свидетельствует о длительности процесса.

Морфология. Опухоль представляет собой множественные интракортикальные узелки из мелких округлых клеток, образующих столбики вокруг центральной зоны отростков. В составе стромы присутствует миксоидный компонент, известный как *специфический глионейрональный элемент*. В межклеточном пространстве, богатом мукополисахаридами, выявляются хорошо дифференцированные *плавающие нейроны*. В более крупных нейронах и мелких округлых клетках наблюдается экспрессия нейрональных маркеров. Вокруг узелков опухоли может присутствовать фокальная кортикальная дисплазия, а иногда — астроцитомы низкой степени злокачественности. Образования, в структуре которых есть специфические элементы и глиальный компонент, называют *комплексными*.

Центральная нейроцитома — это, как правило, доброкачественная нейрональная опухоль желудочковой системы (наиболее часто встречается в боковых и третьем желудочках). Опухоль состоит из клеток с круглыми мономорфными ядрами и часто содержит скопления нейропиля. Хотя гистологически опухоль напоминает олигодендроглиому, ультраструктурное и иммуногистохимическое исследования позволяют четко дифференцировать у нее нейрональный компонент.

НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ

В некоторых опухолях, несмотря на их нейроэктодермальное происхождение, клетки выглядят незрелыми и недифференцированными. При этом определяется очень слабая экспрессия (вплоть до полного ее отсутствия) фенотипических маркеров нервной ткани, вследствие чего опухоли являются низкодифференцированными, или эмбриональными, т.е. содержат примитивные недифференцированные клетки. Самой распространенной низкодифференцированной опухолью является *медуллобластома* (20% опухолей головного мозга у детей).

Медуллобластома

Опухоль наблюдается преимущественно у детей и развивается исключительно в мозжечке. Опухоль может экспрессировать нейрональные и глиальные маркеры, но в целом является недифференцированной.

Морфология. У детей медуллобластома локализуется в срединных структурах мозжечка, для взрослых более характерна латерализация. Быстрый рост часто обусловливает развитие гидроцефалии. Опухоль представляет собой рыхлую серую ткань, как правило, хорошо отграничена, может выходить на поверхность коры мозжечка и инфильтрировать мягкую и паутинную мозговые оболочки (рис. 28.51А). При микроскопическом исследовании медуллобластома состоит из анапластических клеток и имеет ярко выраженную клеточность (*см.* рис. 28.51Б). Опухолевые клетки мелкие, со скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами,

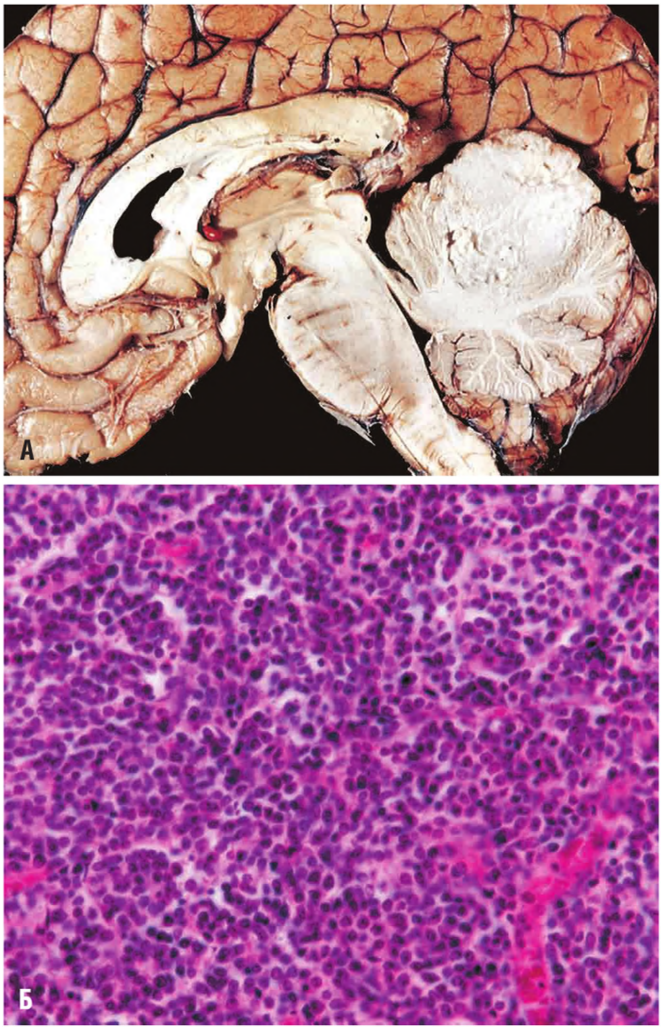


РИС. 28.51 Медуллобластома. **(А)** Медуллобластома, разрушающая верхний червь (срединно-сагиттальный срез). **(Б)** Гистологический препарат.

которые имеют удлиненную или серповидную форму. Митотическая активность отмечается повсеместно, индекс маркера Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) высокий. Медуллобластома может иметь нейрональный иммунофенотип (нейросекреторные гранулы или розетки Гомера Райта, характерные для нейробластом; *см.* главу 10) либо глиальный (экспрессия GFAP). При *десмопластической медуллобластоме* выявляют стромальную реакцию в виде отложений коллагена и ретикулина, узелки клеток образуют бледные скопления, содержащие развитый нейропиль, и более интенсивно экспрессируют нейрональные маркеры.

По краям основной опухолевой массы клетки могут образовывать линейные цепочки, инфильтрирующие кору мозжечка и пронизывающие ее до мягкой мозговой оболочки, выходя в субарахноидальное пространство. Для медуллобластомы характерна диссеминация опухолевых клеток по путям ликвороотока, вследствие чего в любом участке ЦНС могут образовываться солидные метастазы. Нисходящее поражение спинного мозга и конского хвоста проявляется так называемыми дроп-метастазами.

Молекулярная генетика. Наиболее частыми хромосомными аномалиями являются утрата 17p в сочетании с аномальной хромосомой, образующейся в результате дупликации ее длинного плеча, — изохромосомой 17q, или i(17q). Утрата 17p свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Также можно обнаружить амплификацию *MYC*, что также ассоциируется с агрессивным клиническим течением опухоли. При определенных типах медуллобластом нарушаются сигнальные пути, к которым относится, например, путь с участием белка Sonic Hedgehog, который отвечает за нормальную пролиферацию зернистых клеток мозжечка, сигнальный путь WNT (включая APC и β-катенин) и Notch-зависимый сигнальный путь. Выявляются усиленная экспрессия рецепторов нейротрофина TRKC и накопление β-катенина в ядрах, что коррелирует с более благоприятным прогнозом.

Клинические признаки. Медуллобластома является опухолью высокой степени злокачественности с крайне неблагоприятным прогнозом в отсутствие лечения, но медуллобластома очень радиочувствительна. После максимально возможного радикального удаления и курса лучевой терапии 5-летняя выживаемость может достигать 75%.

Помимо медуллобластом в больших полушариях головного мозга встречаются опухоли со схожей гистологической картиной, но более низкой степенью дифференцировки — супратенториальные PNET. Следует различать PNET в ЦНС и периферическую PNET, например саркому Юинга. PNET в ЦНС генетически отличается от медуллобластомы и от периферической PNET.

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль

Эта высокозлокачественная опухоль наблюдается в раннем детском возрасте и одинаково часто локализуется суб- и супратенториально. Отличительная особенность данной опухоли — наличие рабдоидных клеток, внешне напоминающих клетки рабдомиосаркомы.

Морфология. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль представляет собой, как правило, крупный мягкий узел, распространяющийся на поверхность мозга. Для рабдоидных клеток характерны эозинофильная цитоплазма, четко очерченные границы и эксцентрическое расположение ядер. При малых размерах клеток они имеют удлиненную форму и напоминают клетки рабдомиосаркомы. В цитоплазме рабдоидных клеток содержатся промежуточные филаменты, эпителиальный мембранный антиген и белок виментин. Другими маркерами опухоли могут быть гладкомышечный актин и кератины. В клетках отсутствуют десмин и миоглобин. Рабдоидные клетки редко образуют бóльшую часть опухоли, чаще всего выявляются скопления опухолевых клеток на фоне массы мелких клеток мезенхимального и эпителиального происхождения. Характерна очень высокая митотическая активность.

Молекулярная генетика. Характерным признаком атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли являются генетические альтерации 22-й хромосомы (90%). Геном-мишенью является ген *hSNF5/INI1*, который кодирует белок в составе большого комплекса, участвующего в ремоделировании хроматина. В большинстве случаев наблюдаются функциональные делеции этого локуса и отсутствие экспрессии белка INI1 в ядре.

Клинические признаки. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль — опухоль высокой степени злокачественности, встречается только у детей до 5 лет. Продолжительность жизни после диагностики обычно не превышает 1 года.

ДРУГИЕ ОПУХОЛИ ПАРЕНХИМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Первичная лимфома

Первичные лимфомы ЦНС составляют 2% всех экстранодальных лимфом и 1% всех внутричерепных опухолей. Данная патология, как правило, развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией или на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации. В отсутствие иммунодефицитного состояния первичные лимфомы ЦНС могут наблюдаться в любом возрасте, чаще всего среди лиц старше 60 лет.

Слово «первичные» подчеркивает отличие этих лимфом от вторичных лимфом, являющихся метастазом первичной опухоли, которая может быть расположена в любой части тела (*см.* главу 13). Для первичной лимфомы характерны мультифокальное поражение и локализация в паренхиме головного мозга. Вовлечение в процесс костного мозга, лимфатических узлов и появление других экстранодальных очагов — редкие поздние осложнения первичной лимфомы. С другой стороны, первичная лимфома, возникающая за пределами ЦНС, редко поражает головной мозг. При вторичной лимфоме злокачественные клетки обычно обнаруживаются в ликворе и вокруг нервных корешков, а иногда инфильтрируют поверхностные участки головного или спинного мозга. Такие лимфомы крайне редко инфильтрируют поверхность головного или спинного мозга.

Большинство первичных лимфом ЦНС относятся к В-клеточным лимфомам. При иммуносупрессии ха-

рактерно наличие EBV практически во всех опухолевых клетках. Первичная лимфома ЦНС отличается от периферических лимфом агрессивным течением и низкой чувствительностью к химиотерапии.

Морфология. Для лимфом типично множественное поражение с вовлечением глубинного серого вещества, белого вещества и коры. Часто встречается и перивентрикулярное распространение. В отличие от глиом, лимфомы лучше отграничены, но не как метастатические опухоли и содержат обширные зоны центрального некроза. Наиболее распространенным гистологическим типом является *диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома*. Злокачественные клетки инфильтрируют паренхиму головного мозга и окружают сосуды. При окрашивании на ретикулин выявляется, что инфильтрирующие клетки разделены веществом, которое при импрегнации серебром ярко окрашивается, и вокруг клеток проявляются характерные для первичной лимфомы ЦНС «ободки». Кроме этого, в большинстве опухолевых клеток наблюдается экспрессия BCL-6. Если опухоль возникает на фоне иммунодефицитного состояния, то для диагностики можно использовать также различные маркеры EBV.

Внутрисосудистая лимфома — это редкая лимфоидная злокачественная опухоль, для которой характерно прорастание в просвет сосудов малого калибра. Возможна любая локализация, в т.ч. головной мозг [93]. Опухоль большой узел не образует, а развивается в просвете сосудов, вызывая их окклюзию, в результате происходят множественные микроинфаркты. В клинической картине отмечаются симптомы, обусловленные мультифокальным поражением головного мозга. Дифференциальную диагностику проводят с эмболией и васкулитами.

Герминогенные опухоли

Первичные герминогенные опухоли головного мозга возникают в срединных структурах, чаще в пинеальной или супраселлярной области. В европейских странах частота первичных герминогенных опухолей головного мозга составляет от 0,2 до 1%, а в Японии — достигает 10%.

Такие опухоли обычно наблюдаются у молодых людей (90% случаев приходится на первые 20 лет жизни). Герминогенные опухоли, особенно тератомы, являются одними из наиболее частых врожденных опухолей. Герминогенные опухоли пинеальной области чаще возникают у мужчин, для супраселлярных опухолей такое гендерное распределение нехарактерно.

Происхождение этих опухолей остается невыясненным. Возможно, источниками являются «спящие» (дормантные. — *Прим. научн. ред. перев.*) остатки герминативных клеток либо происходит их более поздняя миграция из других очагов. Структура герминогенных опухолей головного мозга идентична опухолям половых желез. Поскольку герминогенные опухоли половых желез нередко метастазируют в ЦНС, необходимо убедиться в отсутствии таких метастазов в ЦНС.

Гистологическая классификация герминогенных опухолей головного мозга аналогична классификации опухолей яичка (*см.* главу 21). Опухоль в ЦНС, напоминающую по гистологическим признакам семиному, называют герминомой.

Чувствительность первичных герминогенных опухолей головного мозга к химиотерапии и облучению одинакова при всех локализациях. Как и при периферических опухолях, маркерами поражения ЦНС и предикторами эффективности лечения являются α-фетопротеин и β-ХГЧ.

Опухоли паренхимы шишковидной железы

Эти опухоли происходят из клеток шишковидной железы (пинеалоцитов) и имеют нейрональную дифференцировку. Степень дифференцировки клеток варьирует от высокой (*пинеалоцитомы* из клеток с мелкими округлыми ядрами, содержащие скопления нейропиля без некроза и митоза) до низкой (высокой степени злокачественности *пинеалобластомы*, характеризующиеся слабой степенью дифференцировки нейронов, плотно упакованными мелкими клетками, очагами некроза и частыми фигурами митоза). Опухоли шишковидной железы высокой степени злокачественности встречаются, как правило, в возрасте 1–10 лет, в то время как доброкачественные опухоли чаще наблюдаются у взрослых. Пинеалобластомы склонны к метастазированию по путям ликвороотока. Довольно часто пинеалобластома наблюдается у пациентов с мутацией гена *RB* — так называемая *трехсторонняя ретинобластома*, которая поражает оба глаза и шишковидную железу. Из глиальной стромы шишковидной железы могут образовываться глиомы. Как правило, это опухоли низкой степени злокачественности, но их бывает трудно отличить от кист пинеальной области.

МЕНИНГИОМЫ

Менингиомы — это, как правило, доброкачественные опухоли, образующиеся из клеток паутинной мозговой оболочки и нередко спаянные с твердой мозговой оболочкой. Менингиомы могут быть на поверхности головного мозга и в желудочках из менинготелиальных клеток паутинной мозговой оболочки. Основным фактором риска является предшествующее облучение. Помимо менингиом существуют и другие опухоли твердой мозговой оболочки, например солитарные фиброзные опухоли, низкодифференцированные саркомы и метастатические опухоли.

Морфология. Опухоль имеет округлую форму и четко определяемое основание на твердой мозговой оболочке. Опухоль сдавливает подлежащую ткань головного мозга, однако легко отделима от нее (рис. 28.52А). Возможно прорастание менингиомы в прилегающие кости черепа. В большинстве случаев опухолевый узел окружен тонкой фиброзной капсулой и имеет шишковидную или полиповидную форму. Кроме того, встречаются менингиомы *en plaque*, когда опухолевый узел плоский и широко инфильтрирует твердую мозговую оболочку. При таком характере роста в процесс часто вовлекается прилегающая кость черепа с образованием гиперостоза. Консистенция менингиомы варьирует от мягкой до плотной фиброзной. Опухоль может содержать многочисленные кальцифицированные псам-

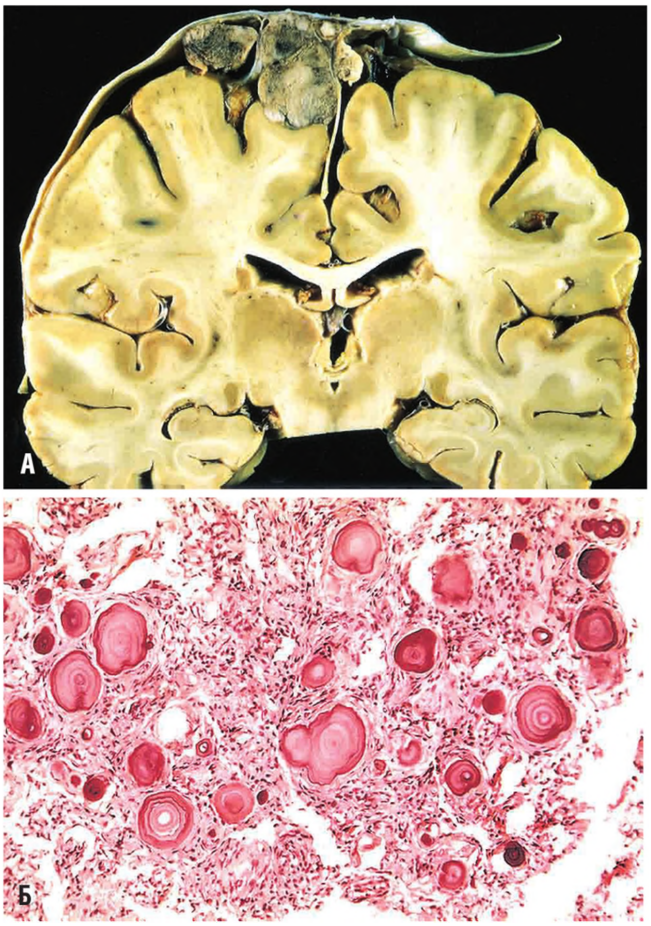


РИС. 28.52 **(А)** Парасагиттальная менингиома дольчатой структуры связана с твердой мозговой оболочкой и сдавливает прилегающие отделы головного мозга. **(Б)** Менингиома с характерными «завитками» и псаммомными тельцами.

момные тельца. Некроз и распространенные очаги кровоизлияний нехарактерны.

Большинство менингиом являются доброкачественными (G1), агрессивный рост и рецидивирование нехарактерны. Выделяют несколько гистологических типов менингиом (которые, однако, не определяют прогноз): *менинготелиоматозная*, или *синцитиальная* (содержит кластеры плотно упакованных групп клеток без визуально различимых мембран), *фибробластическая* (состоит из удлиненных клеток с большим количеством коллагеновых волокон вокруг них), *смешанного строения* (имеет признаки менинготелиоматозной и фибробластической менингиом), *псаммоматозная* (с псаммомными тельцами, образующимися в результате кальцификации синцитиальных клеток менинготелия; *см.* рис. 28.52Б), *секреторная* (содержит PAS-положительные цитоплазматические включения и внутриклеточные канальцы по данным электронной микроскопии), *микрокистозная* (имеет рыхлое губчатое строение). Для всех типов менингиом характерны ксантоматозная дегенерация, метаплазия (как правило, остеогенная) и умеренный ядерный плеоморфизм. Прогностическим фактором биологического поведения всех типов менингиом является индекс пролиферативной активности.

Атипическая менингиома (G2) — опухоль с более агрессивным течением и повышенным риском рецидивирования, при которой необходимо проведение облучения после операции. От менингиом со степенью злокачественности G1 атипическую менингиому отличает высокий индекс митотической активности: наличие 4 или более митозов в 10 полях зрения под большим увеличением или наличие по меньшей мере 3 признаков атипии (плотно упакованные клетки, увеличение соотношения объема ядер и цитоплазмы в пользу первых, крупные ядрышки, неупорядоченный рост или очаги некроза). Определенные гистологические типы (*светлоклеточную* менингиому и *хордоидную* менингиому) относят к опухолям со степенью злокачественности G2 в силу более агрессивного течения.

Анапластическая менингиома (G3) — агрессивная злокачественная опухоль, напоминающая высокозлокачественную саркому, но сохраняющая признаки менингоэндотелиального происхождения. Уровень митотической активности, как правило, очень высок (более 20 митозов в 10 полях зрения). *Папиллярная менингиома* (с плеоморфными клетками вокруг фиброваскулярных центров) и *рабдоидная менингиома* (содержащая пласты опухолевых клеток с эозинофильной гиалиновой цитоплазмой с промежуточными филаментами) также относятся к опухолям со степенью злокачественности G3 из-за крайне высокой их склонности к рецидивированию.

Большинство менингиом отграничены от мозга, даже когда вызывают его смещение, но есть группа инфильтративно растущих опухолей. Такая менингиома может сформировать широкий «фронт» инфильтрации, либо происходит инвазия на уровне отдельных клеток. Наличие опухолевой инфильтрации мозга обусловливает более частое рецидивирование, но не повышает степень злокачественности. Для менингиом характерна экспрессия эпителиального мембранного антигена, однако по мере увеличения степени злокачественности его экспрессия снижается. Экспрессия кератина является специфичным признаком *секреторных менингиом*, для которых также характерно присутствие карциноэмбрионального антигена.

Молекулярная генетика. Самой характерной мутацией является делеция 22-й хромосомы, особенно ее длинного плеча (22q). Данная делеция захватывает локус гена *NF2*, кодирующего белок мерлин, участвующий в супрессии опухолевого роста. Логично, что менингиомы встречаются в рамках комплекса симптомов нейрофиброматоза типа II (*см.* далее). Среди спорадических фибробластических, псаммоматозных менингиом и менингиом смешанного строения мутация гена *NF2* обнаруживается в 50–60%. Для более злокачественных менингиом характерно накопление других мутаций. Есть данные, подтверждающие существование еще одного локуса на 22-й хромосоме (отличного от гена *NF2*), который имеет отношение к развитию менингиом.

Клинические признаки. Менингиомы характеризуются медленным ростом и отсутствием специфических симптомов, однако при компрессии определенных структур головного мозга возможно появление соответствующей очаговой симптоматики. Чаще всего опухоль располагается на выпуклой поверхности больших полушарий, парасагиттально, в области крыльев клиновидной кости, в ольфакторной ямке, селлярной области и на уровне большого затылочного отверстия.

Опухоль редко наблюдается у детей и в 1,5 раза чаще возникает у женщин. Спинальные менингиомы, которые обычно являются псаммоматозными, у женщин встречаются в 10 раз чаще, чем у мужчин.

Менингиомы, как правило, образуют солитарный узел, но при мультифокальном поражении, особенно при наличии шванномы вестибулярного нерва или глиомы, следует предположить нейрофиброматоз типа II. Исследования клональности показали, что множественные очаги, вероятнее всего, возникают вследствие распространения клеток из первичного узла. В менингиоме часто наблюдается экспрессия рецептора прогестерона, что обусловливает более быстрый рост опухоли во время беременности.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Опухоли метастатического происхождения, среди которых преобладают карциномы, составляют по разным данным 25–50% всех внутричерепных опухолей. Наиболее частые источники метастазирования в мозг (≈ 80% всех метастазов) — легкое, молочные железы, кожа (меланома), почки и ЖКТ. Некоторые редкие опухоли, например хорионкарцинома, склонны к метастазированию в головной мозг, а некоторые распространенные опухоли, например рак предстательной железы, почти никогда не метастазируют в головной мозг даже при наличии метастазов в костях черепа и твердой мозговой оболочке. Мозговые оболочки часто являются местом локализации метастатических опухолей. Метастазы в головной мозг манифестируют, достигнув определенного объема, и могут быть первым проявлением системного заболевания. Местное комплексное лечение одиночного метастаза, как правило, позволяет сохранить высокое качество жизни. Метастазы в эпидуральное и субдуральное пространства спинного мозга являются причиной его компрессии, в этой ситуации необходимо срочное оперативное вмешательство.

Морфология. Как правило, опухоль представляет собой четко отграниченный узел, часто расположенный на границе белого и серого вещества. Характерно наличие зоны перифокального отека. При микроскопическом исследовании границы опухоли хорошо просматриваются, однако в случае метастазирования меланомы границы опухоли теряют свою четкость. В центре опухолевого узла, окруженного зоной глиоза, обнаруживается очаг некроза. Неопластическая инфильтрация мозговых оболочек (*менингеальный карциноматоз головного и спинного мозга*) и интрадуральных отрезков нервных корешков обычно наблюдается при раке легкого или молочной железы.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Помимо прямого воздействия на нервную систему метастазов злокачественных опухолей существуют *паранеопластические синдромы*, которые нередко предшествуют проявлениям онкологического заболевания [94, 95]. Описаны многочисленные виды этих синдромов [96]. Основным механизмом их развития считается иммунная реакция, направленная против опухолевых антигенов, и перекрестная реакция антител на антигены центральной и периферической нервной системы. Однако связь между онкологическим заболеванием, его проявлениями и антигенами-мишенями остается неясной. Так, для некоторых опухолей характерно образование множества типов аутоантител, но такие же аутоантитела могут встречаться при других клинических синдромах.

Некоторые паранеопластические синдромы имеют следующие признаки энцефаломиелита:

- *подострая мозжечковая дегенерация* с деструкцией клеток Пуркинье, глиозом мозга и умеренной воспалительной инфильтрацией;
- *лимбический энцефалит*, который проявляется, как правило, подостро развивающейся деменцией. Гистологические признаки: наличие периваскулярных инфильтратов, микроглиальных узелков, гибель нейронов и глиоз. Изменения более выражены в передних и средних отделах височной доли и напоминают инфекционный процесс. Те же изменения могут быть в стволе мозга как изолированно, так и в сочетании с поражением лимбической системы;
- *глазодвигательные нарушения*, чаще всего в виде опсоклонуса, связанные с поражением мозжечка и ствола. У детей обычно наблюдаются при нейробластоме и могут сопровождаться миоклонусом.

Также возможны поражения периферической нервной системы:

- *подострая сенсорная нейропатия*, которая может проявляться как самостоятельное заболевание или в сочетании с лимбическим энцефалитом. Подострая сенсорная нейропатия характеризуется деструкцией чувствительных нейронов ганглиев задних корешков спинномозговых нервов и лимфоцитарной инфильтрацией;
- *миастенический синдром Ламберта–Итона*, развивающийся вследствие выработки антител к потенциал-зависимым кальциевым каналам на пресинаптической мембране нервно-мышечных синапсов. Иногда этот синдром наблюдается в отсутствие онкологического заболевания. В некоторых случаях эффективной является терапия, направленная на снижение титра антител, в других случаях (когда иммунная агрессия направлена на внутриклеточные белки) неясно, действительно ли антитела участвуют в патогенезе либо служат лишь маркерами заболевания. Кроме этого, неизвестно, какие именно компоненты иммунной системы вовлечены в патологический процесс.

ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Эти опухоли происходят из шванновских клеток, перineвральных клеток и фибробластов периферических нервов. Во многих опухолях экспрессируются маркеры шванновских клеток, в т.ч. антиген S-100, также

возможна меланоцитарная дифференцировка. Между зоной миелинизации за счет олигодендроцитов в ЦНС и шванновских клеток в периферической нервной системе существует переходная зона, которая находится на расстоянии нескольких миллиметров от мозговой ткани. В связи с этим опухоли из оболочек периферических нервов могут возникать как интрадурально, так и по всему пути периферического нерва. Многие опухоли возникают в рамках симптомокомплекса нейрофиброматоза типов I и II (*см.* далее «Наследственные синдромы»).

Шваннома

Шваннома (другое название — *невриномы*) — доброкачественная опухоль из шванновских клеток, при которой симптомы обусловлены компрессией нерва или близлежащих структур (ствола мозга, спинного мозга). Шванномы являются частью симптомокомплекса нейрофиброматоза типа II, но даже в спорадических шванномах часто присутствует инактивирующая мутация гена *NF2* на 22-й хромосоме. Таким образом, для большинства шванном характерно снижение синтеза белка *мерлина*, кодируемого *NF2*. В норме мерлин ограничивает экспрессию поверхностных клеточных рецепторов факторов роста, таких как EGFR, путем перестройки актинового цитоскелета. В отсутствие мерлина происходит гиперпролиферация клеток в ответ на действие факторов роста.

Морфология. Шваннома является инкапсулированной и хорошо отграниченной опухолью, спаянной с нервом, но не инвазирующей его (рис. 28.53А). Макроскопически опухоль представляет собой плотный узел серого цвета, в котором часто выявляются кистозные и ксантоматозные изменения. При микроскопическом исследовании обнаруживается характерное сочетание двух типов роста клеток (*см.* рис. 28.53Б): *Антони А* — клетки с цитоплазматическими отростками, собранные в пучки в участках умеренной или выраженной клеточности со скудным матриксом; безъядерные участки между клетками, образованные их отростками, называют *тельцами Верокаи*; тип *Антони В* — клетки расположены менее плотно, опухоль рыхлая и состоит из клеток, микрокист и миксоидной стромы. При обоих типах роста клетки имеют удлиненную форму и содержат обычные овальные ядра. При электронной микроскопии видны депозиты в области базилярной мембраны, окружающие отдельные клетки и коллагеновые волокна. Поскольку опухоль смещает нерв с его обычного местоположения, при импрегнации серебром или при иммуногистохимической реакции на белок нейрофиламентов обнаруживается, что аксоны находятся вне опухоли (иногда могут быть заключены в капсулу). Происхождение опухоли из шванновских клеток подтверждается иммунореактивностью белка S-100. В опухоли могут выявляться такие признаки дегенерации, как ядерный плеоморфизм, ксантоматозные изменения и гиалиноз сосудов. Малигнизация шванномы наблюдается крайне редко. После нерадикального хирургического удаления опухоль может рецидивировать.

Клинические признаки. Шваннома преддверно-улиткового нерва растет в его вестибулярной части (*вестибулярная шваннома*) и располагается в области мостомозжечкового угла. Первые симптомы опухоли — шум в ушах и снижение слуха. Такую опухоль нередко называют *невриномой слухового нерва*. Следующими по частоте локализациями шванномы являются чувствительный корешок тройничного нерва и задние корешки спинного мозга. В случае эпидурального расположения опухоль обнаруживается, как правило, в области крупных нервных стволов со смешанными двигательными и чувствительными волокнами.

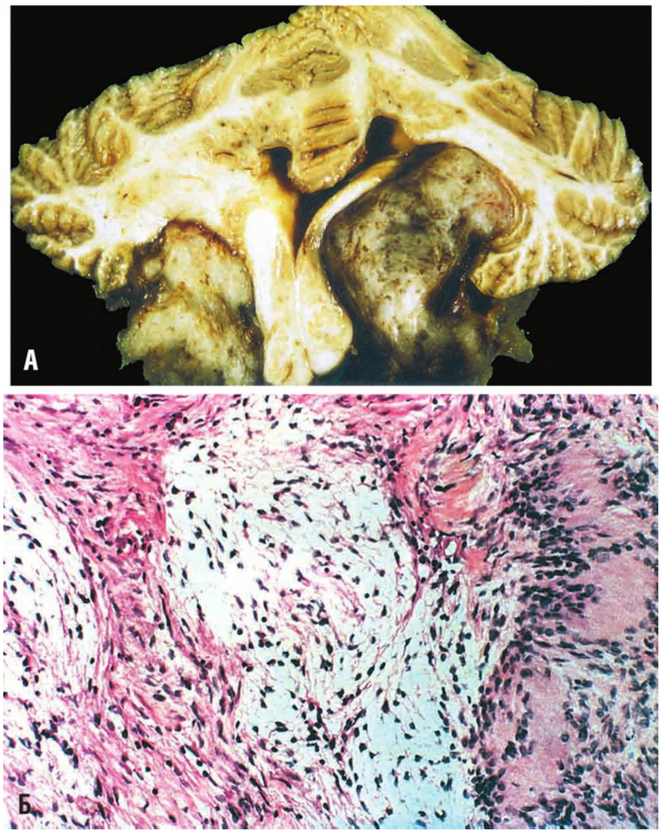


РИС. 28.53 Шваннома. **(А)** Двухсторонние шванномы слуховых нервов. **(Б)** Участки опухолевых клеток (тип Антони А) с тельцами Верокаи (*справа*) и менее клеточные миксоматозные участки (тип Антони В, *в центре*) [предоставлено Dr. K.M. Earle — А].

Нейрофиброма

Нейрофиброма может быть четко отграниченной, чаще всего в виде *кожной нейрофибромы* или *солитарной нейрофибромы периферического нерва*, либо инфильтративной, растущей внутри нерва в виде узла, прорастающего окружающие структуры (*плексиформная нейрофиброма*).

При наличии множественных поражений следует с высокой долей вероятности предполагать нейрофиброматоз типа I. Кожные образования могут расти в виде узелков, иногда с гиперпигментацией кожи, а также увеличиваться в размере и расти на ножке. Озлокачествление нейрофибром наблюдается крайне редко, они обусловливают прежде всего косметический дефект. Однако плексиформные нейрофибромы часто вызывают тяжелый неврологический дефицит

в результате поражения крупных нервных стволов, а риск малигнизации этих нейрофибром значителен. Плексиформные нейрофибромы очень сложно удалять хирургически из-за прорастания их внутрь нервов.

Морфология. *Кожная нейрофиброма* располагается в дерме и подкожной жировой клетчатке и представляет собой хорошо отграниченное новообразование без капсулы, состоящее из веретенообразных клеток. Для этой опухоли инфильтративный рост нехарактерен, однако окружающие структуры могут быть «окутаны» краями опухолевого узла. В строме содержатся множество коллагеновых волокон и миксоидный компонент. Образования, поражающие периферические нервы, имеют аналогичную гистологическую структуру.

Плексиформная нейрофиброма может расти из любого нерва, но наиболее характерна локализация в крупных нервных стволах. Происходит неравномерное утолщение пораженного нерва за счет инфильтрации опухолью каждого пучка волокон. Часто наблюдаются множественные поражения. В отличие от шванномы нейрофиброму невозможно отделить от пораженного нерва, т.к. проксимальный и дистальный концы опухоли не имеют четких границ, а некоторые опухолевые клетки прорастают между нервными волокнами. При микроскопическом исследовании обнаруживают рыхлый миксоидный компонент и низкую плотность клеток. Опухоль представлена несколькими типами клеток: шванновскими клетками с типичными удлиненными ядрами и эозинофильной цитоплазмой, более крупными мультиполярными фибробластами и рассеянными в ткани клетками воспаления, включая тучные клетки. В строме опухоли преобладает миксоидный компонент, а также присутствуют пучки коллагеновых волокон, внешне напоминающие тертую морковь. В отличие от шванном аксоны в нейрофиброме располагаются в толще опухолевого узла.

Для плексиформной нейрофибромы характерны альтерации в обеих копиях гена *NF1* в шванновских клетках, что подтверждает ведущую роль утраты функции гена *NF1* в происхождении опухоли. Продуктом гена *NF1* является белок *нейрофибромин*, активирующий ГТФазу, которая ингибирует активность RAS (напомним, что RAS активируется только при связывании с ГТФ).

Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов

Такая опухоль оболочек периферических нервов характеризуется высокой степенью злокачественности, местной инвазией, частыми рецидивами и метастазированием. Опухоль обычно локализуется в средних и крупных нервах, реже поражает черепно-мозговые нервы или их ветви. Многие опухоли являются спорадическими, однако в ≈ 50% случаев возникают в рамках симптомокомплекса нейрофиброматоза типа I в результате злокачественной трансформации плексиформной нейрофибромы либо последующей радиолучевой терапии. На ранней стадии злокачественной опухоли оболочек периферических нервов происходит утрата функции гена *NF1*, а последующие альтерации связаны с ингибированием p53- и RB-зависимых путей регуляции пролиферации клеток.

Морфология. Опухоль плохо различима среди окружающих тканей, инфильтрирует пораженный нерв и прорастает в прилегающие мягкие ткани. При микроскопическом исследовании выявляют многочисленные морфологические изменения. Некоторые участки напоминают фибросаркому или плеоморфную саркому, в других участках опухолевые клетки похожи на шванновские с удлиненными ядрами и хорошо выраженными биполярными отростками. Возможно формирование отдельных пучков. Характерны ярко выраженная анаплазия ядер, высокая митотическая активность и очаги некроза. Иногда при иммуногистохимическом исследовании определяется белок S-100. В составе опухоли обнаруживают и чужеродные гистологические структуры, например эпителиальный компонент, клетки с рабдомиобластической дифференцировкой (*тритон-опухоль*), хрящевую и даже костную ткань. Для *злокачественной эпителиоидной шванномы* характерен гнездообразный рост опухолевых клеток, имеющих четкие границы. В них определяется экспрессия S-100, но отсутствует кератин, что отличает злокачественную эпителиоидную шванному от истинных эпителиальных опухолей.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Опухоли нередко наблюдаются при наследственных заболеваниях, большинство из которых наследуется по аутосомно-доминантному типу с вовлечением генов-супрессоров опухолей [97]. В некоторых случаях опухоль нервной системы играет ведущую роль в клинике наследственного синдрома (*см.* далее), в других наблюдениях — второстепенную роль. К наследственным синдромам, у которых основным проявлением служит опухоль, относятся:

- *синдром Каудена* — диспластическая ганглиоцитома мозжечка (*болезнь Лермитта–Дюкло*), обусловленная мутацией гена *PTEN*, которая вызывает активацию сигнальных путей AKT и mTOR;
- *синдром Ли–Фраумени* — медуллобластома, связанная с мутациями гена *p53* (*см.* главу 7);
- *синдром Тюрко* — медуллобластома или глиобластома, вызванная мутацией гена *APC* либо репарационных генов ошибочно спаренных оснований (как при семейной форме рака ободочной кишки; *см.* главу 17);
- *синдром Горлина* — медуллобластома, обусловленная мутациями гена *PTCH*, усиливающими экспрессию белков регуляции сигнального пути Sonic Hedgehog (*см.* главу 25).

Нейрофиброматоз типа I

Это аутосомно-доминантное заболевание имеет частоту 1 случай на 3000 человек и является одним из самых распространенных наследственных синдромов. При нейрофиброматозе типа I наблюдаются нейрофибромы (солитарные и плексиформные), глиомы зрительного нерва, пигментные узелки в радужке (*узелки Лиша*) и гиперпигментированные пятна на коже (*пятна цвета кофе с молоком*). У лиц с нейрофиброматозом типа I нейрофибромы, особенно плексиформные, малигнизируются гораздо чаще, чем такие же опухоли в отсут-

ствие нейрофиброматоза. Как уже говорилось, ген *NF1*, локализованный на 17q11.2, кодирует нейрофибромин — крупный белок с ГТФаза-активирующим доменом, ингибирующий RAS. В NF1-ассоциированных опухолях клетки имеют низкую экспрессию белка NF1 вследствие биаллельной инактивации гена *NF1*.

Клиническое течение заболевания может быть различным. Некоторые носители мутантного гена не имеют симптомов, а у других развивается прогрессирующее заболевание с уродующими новообразованиями мягких тканей, деформацией позвоночника и сдавлением жизненно важных структур, например спинного мозга.

Нейрофиброматоз типа II

Это аутосомно-доминантное заболевание, для которого характерно развитие двухсторонних шванном вестибулярного нерва и множественных менингиом. У таких пациентов также встречаются глиомы, особенно эпендимомы спинного мозга. При нейрофиброматозе типа II во многих случаях развиваются неопухолевые процессы в результате нодулярного прорастания шванновских клеток в спинной мозг (*шванноз*), пролиферации менингеальных клеток и сосудов в ткани мозга (*менингиоангиоматоз*) и глиальные гамартии (появление обычно в поверхностных и глубоких слоях коры больших полушарий эктопических микроскопических узелков из глиальных клеток,). Неопухолевые образования встречаются гораздо реже по сравнению с нейрофиброматозом типа I: всего 1 случай на 40–50 тыс. человек.

Ген *NF2* локализуется на хромосоме 22q12, а его продукт, белок мерлин, имеет схожую структуру с некоторыми белками цитоскелета. Мутации гена *NF2* часто встречаются и при спорадических менингиомах и шванномах. Предполагается, что белок мерлин регулирует сигнальные рецепторы на поверхности мембраны и ингибирует рост клеток [98]. Существует некоторая корреляция между типом мутации и клиническими проявлениями; нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания ассоциируются с более агрессивным, по сравнению с миссенс-мутациями, клиническим течением.

Туберозный склероз

Это аутосомно-доминантное заболевание имеет частоту 1 случай на 6000 новорожденных и характеризуется формированием гамартом и доброкачественных новообразований в мозге и других структурах. Гамартомы ЦНС представляют собой кортикальные туберсы и субэпендимальные узлы. Субэпендимальные астроцитомы являются новообразованиями низкой степени злокачественности и предположительно образуются из гамартом той же локализации. Кортикальные туберсы, как правило, эпилептогенны. При неэффективной лекарственной терапии хирургическое удаление туберсов может снизить выраженность эпилепсии.

При туберозном склерозе возможно поражение и других органов, например почек (ангиомиолипомы), органов зрения (ретинальные глиальные гамартомы), легких (лимфангиолейомиоматоз) и сердца (рабдомиомы). Характерны также множественные кисты в печени, почках и поджелудочной железе. К кожным проявлениям туберозного склероза относятся ангиофибромы, возвышающиеся над поверхностью кожи (*«шагреневая» кожа*), зоны гипопигментации (*пепельные «пятна-листья»*) и подногтевые фибромы.

Локус туберозного склероза *TSC1*, расположенный на хромосоме 9q34, кодирует белок гамартин. Более тесно связанный с развитием заболевания локус *TSC2* на хромосоме 16p13.3 кодирует белок туберин. Эти два белка формируют комплекс, который ингибирует киназу mTOR — ключевой регулятор синтеза белка и других анаболических процессов. Как известно, mTOR в норме определяет размер клетки, поэтому опухоли, которые возникают в рамках симптомокомплекса туберозного склероза, например гигантоклеточная астроцитома в ЦНС и рабдомиома сердца, характеризуются большим объемом цитоплазмы. В кортикальных и субэпендимальных туберсах присутствует интактная копия аллеля дикого типа, а в субэпендимальной гигантоклеточной астроцитоме — биаллельная делеция. Лечение симптоматическое и включает противосудорожную терапию для контроля эпилепсии.

Морфология. Кортикальные туберсы при туберозном склерозе имеют плотную консистенцию (в отличие от окружающей их коры головного мозга) и формой напоминают картофель, за что они и получили свое название (от англ. tuber — бугор, клубень). Эти туберсы состоят из неупорядоченных скоплений нейронов, в которых нарушена послойная структура коры. Более того, некоторые крупные клетки являются промежуточными между клетками глии и нейронами (содержат крупные везикулярные ядра с ядрышками, напоминающими нейроны, и большой объем эозинофильной цитоплазмы, как у гемистоцитарных астроцитов) и часто экспрессируют промежуточные филаменты нейронального типа (нейрофиламенты) и глиального типа (GFAP). С помощью иммуногистохимического исследования при сохранности аллеля дикого типа в этих клетках определяются туберин и гамартин. Похожими характеристиками обладают расположенные под поверхностью желудочков субэпендимальные узелки, в которых крупные астроцитоподобные клетки образуют скопления. Множественные каплевидные образования могут проминировать в полость желудочков в виде *«оплывающей свечи»*. В субэпендимальном слое образуется уникальная опухоль (возникает только при туберозном склерозе) — *гигантоклеточная астроцитома*, в опухолевых клетках которой содержится большой объем эозинофильной цитоплазмы.

Болезнь Гиппеля–Линдау

Это аутосомно-доминантное заболевание, для которого характерны гемангиобластомы (чаще локализуются в мозжечке и сетчатке глаза) и множественные кисты в поджелудочной железе, печени и почках. Болезнь Гиппеля–Линдау имеет частоту 1 случай на 30–40 тыс. человек и ассоциируется с более высокой частотой почечно-клеточной карциномы и феохромоцитомы.

Ген-супрессор опухолей *VHL*, отвечающий за развитие данного заболевания, расположен на хромосоме

3p25–p26 и кодирует белок pVHL, который, помимо многих других функций, является компонентом убиквитин-лигазного комплекса. Данный комплекс осуществляет регуляцию HIF-1α — фактора траскрипции, который участвует в регуляции экспрессии VEGF, эритропоэтина, а также многих других факторов роста [99]. Именно нарушение экспрессии эритропоэтина приводит к развитию полицитемии, которая сопутствует гемангиобластоме в ≈ 10% случаев. Могут быть и другие мишени убиквитин-лигазного комплекса, у которого нарушен процесс нормальной утилизации в результате делеции pVHL, что объясняет развитие на фоне данного заболевания других опухолей. Наличие миссенс-мутации гена *VHL* ассоциируется с высоким риском феохромоцитомы.

Морфология. Гемангиобластома представляет собой обильно васкуляризованную, крупную кистозную опухоль в виде мягкотканного узла в стенке кисты. При микроскопическом исследовании опухоль выглядит как клубок тонкостенных сосудов разного калибра, окруженных стромальными клетками неясного гистогенеза с вакуолизированной, умеренно PAS-положительной, богатой липидами цитоплазмой и неопределенного иммунофенотипа. Исследования показали, что эти клетки являются неопластическими элементами гемангиобластомы, т.к. был обнаружен еще один дефект в прежде считавшемся нормальным аллеле гена *VHL*.

Лечение заключается в хирургическом удалении симптоматических опухолей, включая гемангиобластому мозжечка, и лазерной терапии гемангиобластомы сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM: Neurogenesis in adult subventricular zone. J Neurosci 22:629, 2002.
2. Love S et al. (eds): Greenfield's Neuropathology, 8th ed. London, Hodder Arnold, 2008.
3. Roper A, Samuels MA: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. McGraw-Hill, Philadelphia, 2009.
4. Haass C, Selkoe DJ: Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol 8:101, 2007.
5. Golden J, Harding B (eds): Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology. Basel, ISN Neuropath Press, 2004.
6. Copp A, Harding B: Neural tube defects. In Golden J, Harding B (eds): Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology. Basel, ISN Neuropath Press, 2004, p 2.
7. Caviness VS et al.: Cell output, cell cycle duration and neuronal specification: a model of integrated mechanisms of the neocortical proliferative process. Cereb Cortex 13:592, 2003.
8. Ayala R et al.: Trekking across the brain: the journey of neuronal migration. Cell 128:29, 2007.
9. Bystron I et al.: Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci 9:110, 2008.
10. Guerrini R, Marini C: Genetic malformations of cortical development. Exp Brain Res 173:322, 2006.
11. Jansen A, Andermann E: Genetics of the polymicrogyria syndromes. J Med Genet 42:369, 2005.
12. Lian G, Sheen V: Cerebral developmental disorders. Curr Opin Pediatr 18:614, 2006.
13. Ming J, Golden J: Midline patterning defect. In Golden J, Harding B (eds): Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology. Basel, ISN Neuropath Press, 2004, p 14.
14. Lo EH et al.: Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. Stroke 36:189, 2005.
15. Mehta SL et al.: Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. Brain Res Rev 54:34, 2007.
16. Lo EH et al.: Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci 4:399, 2003.
17. Monet M et al.: The archetypal R90C CADASIL-notch3 mutation retains Notch3 function in vivo. Hum Mol Genet 16:982, 2007.
18. Revencu N, Vikkula M: Cerebral cavernous malformation: new molecular and clinical insights. J Med Genet 43:716, 2006.
19. Debiasi RL, Tyler KL: Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. Clin Microbiol Rev 17:903, 2004.
20. Bell JE: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. Histopathology 45:549, 2004.
21. Vago L et al.: Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: retrospective study of 1597 autopsies. AIDS 16:1925, 2002.
22. Kramer-Hammerle S et al.: Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. Virus Res 111:194, 2005.
23. Collinge J: Molecular neurology of prion disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:906, 2005.
24. Wadsworth JD, Collinge J: Update on human prion disease. Biochim Biophys Acta 1772:598, 2007.
25. Gambetti P et al.: Hereditary Creutzfeld-Jakob disease and fatal familial insomnia. Clin Lab Med 23:43, 2003.
26. Mead S et al.: Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon 129VV, and a novel PrP^{Sc} type in a young British woman. Arch Neurol 64:1780, 2007.
27. Frohman EM et al.: Multiple sclerosis — the plague and its pathogenesis. N Engl J Med 354:942, 2006.
28. Lassmann H et al.: The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol 17:210, 2007.
29. Hafler DA et al.: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med 357:851, 2007.
30. Baxter AG: The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. Nat Rev Immunol 7:904, 2007.
31. Owens GP et al.: The B cell response in multiple sclerosis. Neurol Res 28:236, 2006.
32. Hauser SL et al.: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 358:676, 2008.
33. Miller RH, Mi S: Dissecting demyelination. Nat Neurosci 10:1351, 2007.
34. Lucchinetti CF et al.: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain 125:1450, 2002.
35. Misu T et al.: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Brain 130:1224, 2007.
36. Roemer SF et al.: Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain 130:1194, 2007.
37. Love S: Demyelinating diseases. J Clin Pathol 59:1151, 2006.
38. Mirra SS et al.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 41:479, 1991.
39. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82:239, 1991.
40. Newell KL et al.: Application of the National Institute on Aging (NIA)–Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 58:1147, 1999.
41. Hyman BT, Trojanowski JQ: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 56:1095, 1997.
42. Selkoe DJ, Wolfe MS: Presenilin: running with scissors in the membrane. Cell 131:215, 2007.
43. Heneka MT, O'Banion MK: Inflammatory processes in Alzheimer's disease. J Neuroimmunol 184:69, 2007.

44. Rovelet-Lecrux A et al.: APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 38:24, 2006.
45. Bertram L et al.: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 39:17, 2007.
46. Reiman EM et al.: *GAB2* alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. Neuron 54:713, 2007.
47. Klunk WE et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 55:306, 2004.
48. Pike KE et al.: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. Brain 130:2837, 2007.
49. Cairns NJ et al.: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol 114:5, 2007.
50. Eriksen JL, Mackenzie IR: Progranulin: normal function and role in neurodegeneration. J Neurochem 104:287, 2008.
51. Neumann M et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314:130, 2006.
52. Hachinski V et al.: National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke 37:2220, 2006.
53. Thomas B, Beal MF: Parkinson's disease. Hum Mol Genet 16 (Spec No. 2):R183, 2007.
54. Tan EK, Skipper LM: Pathogenic mutations in Parkinson disease. Hum Mutat 28:641, 2007.
55. Freed CR et al.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 344:710, 2001.
56. Perlmutter JS, Mink JW: Deep brain stimulation. Annu Rev Neurosci 29:229, 2006.
57. Bonanni L et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 66:1455; author reply 1455, 2006.
58. McKeith IG: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. J Alzheimers Dis 9:417, 2006.
59. Del Tredici K et al.: Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 61:413, 2002.
60. Yoshida M: Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. Neuropathology 27:484, 2007.
61. Wakabayashi K, Takahashi H: Cellular pathology in multiple system atrophy. Neuropathology 26:338, 2006.
62. Greenamyre JT: Huntington's disease — making connections. N Engl J Med 356:518, 2007.
63. Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. Annu Rev Neurosci 30:575, 2007.
64. Soong BW, Paulson HL: Spinocerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol 20:438, 2007.
65. Babady NE et al.: Advancements in the pathophysiology of Friedreich's ataxia and new prospects for treatments. Mol Genet Metab 92:23, 2007.
66. Rass U et al.: Defective DNA repair and neurodegenerative disease. Cell 130:991, 2007.
67. Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710, 2006.
68. Kabashi E et al.: Oxidized/misfolded superoxide dismutase-1: the cause of all amyotrophic lateral sclerosis? Ann Neurol 62:553, 2007.
69. Lobsiger CS, Cleveland DW: Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. Nat Neurosci 10:1355, 2007.
70. Kwong LK et al.: TDP-43 Proteinopathesies: neurodegenerative protein misfolding diseases without amyloidosis. Neurosignals 16:41, 2008.
71. Adachi H et al.: Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol 33:135, 2007.
72. Haltia M: The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. Biochim Biophys Acta 1762:850, 2006.
73. Escolar ML et al.: Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med 352:2069, 2005.
74. Koc ON et al.: Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). Bone Marrow Transplant 30:215, 2002.
75. Inoue K: PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. Neurogenetics 6:1, 2005.
76. Moffett JR et al.: *N*-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Prog Neurobiol 81:89, 2007.
77. Quinlan RA et al.: GFAP and its role in Alexander disease. Exp Cell Res 313:2077, 2007.
78. Pronk JC et al.: Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 12:123, 2006.
79. van der Knaap MS et al.: Vanishing white matter disease. Lancet Neurol 5:413, 2006.
80. Finsterer J: Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand 114:217, 2006.
81. Wong LJ: Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. Muscle Nerve 36:279, 2007.
82. Gordon N: Alpers syndrome: progressive neuronal degeneration of children with liver disease. Dev Med Child Neurol 48:1001, 2006.
83. Hudson G, Chinnery PF: Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease. Hum Mol Genet 15 (Spec No 2):R244, 2006.
84. Bao S et al.: Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature 444:756, 2006.
85. Singh SK et al.: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. Cancer Res 63:5821, 2003.
86. Louis DN et al. (eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2007.
87. Louis DN et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114:97, 2007.
88. Louis DN: Molecular pathology of malignant gliomas. Annu Rev Pathol 1:97, 2006.
89. Mellinghoff IK et al.: Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med 353:2012, 2005.
90. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 455:1061, 2008.
91. Yip S et al.: Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. J Neuropathol Exp Neurol 67:1, 2008.
92. Stupp R et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352:987, 2005.
93. Ponzoni M, Ferreri AJ: Intravascular lymphoma: a neoplasm of "homeless" lymphocytes? Hematol Oncol 24:105, 2006.
94. Bataller L, Dalmau J: Paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Clin 21:221, 2003.
95. Graus F, Dalmau J: Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol 20:732, 2007.
96. Graus F et al.: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:1135, 2004.
97. Farrell CJ, Plotkin SR: Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel–Lindau, and other syndromes. Neurol Clin 25:925, 2007.
98. Curto M, McClatchey AI: Nf2/Merlin: a coordinator of receptor signalling and intercellular contact. Br J Cancer 98:256, 2008.
99. Kaelin WG: Von Hippel–Lindau disease. Annu Rev Pathol 2:145, 2007.

29

Глаз

Глазница 1512
- Функциональная анатомия и проптоз 1512
- Тиреоидная офтальмопатия 1513
- Воспалительные заболевания 1513
- Опухоли 1514

Веки 1514
- Функциональная анатомия 1514
- Опухоли 1514

Конъюнктива 1515
- Функциональная анатомия 1515
- Рубцы 1515
- Птеригий и пингвекула 1515
- Опухоли 1516

Склера 1517

Роговица 1517
- Функциональная анатомия 1517
- Кератит и язвы 1518
- Дегенеративные и дистрофические заболевания 1518

Передний сегмент глаза 1520
- Функциональная анатомия 1520
- Катаракта 1520
- Глаукома 1521
- Эндофтальмит и панофтальмит 1522

Сосудистая оболочка глаза 1523
- Увеит 1523
- Опухоли 1523

Сетчатка и стекловидное тело 1524
- Функциональная анатомия 1524
- Отслойка сетчатки 1526
- Сосудистые заболевания сетчатки 1527
- Дегенерации сетчатки 1531
- Ретинит 1532
- Опухоли сетчатки 1533

Зрительный нерв 1533
- Передняя ишемическая оптическая нейропатия 1534
- Отек диска зрительного нерва 1534
- Глаукоматозное повреждение зрительного нерва 1534
- Другие виды оптической нейропатии 1536
- Неврит зрительного нерва 1536

Глазное яблоко 1536

Зрение — важнейший фактор, обеспечивающий качество жизни. До того как усилия общества сосредоточились на борьбе со СПИДом и болезнью Альцгеймера, самыми страшными заболеваниями среди населения США считались злокачественные новообразования и слепота.

В целом заболевания, приводящие к слепоте, не привлекают нашего внимания так, как многие другие жизнеугрожающие состояния, описанные в этой книге. Например, возрастная макулярная дегенерация — самая частая в США причина необратимой потери зрения. У большинства людей данное заболевание приводит к частичной потере зрения. Гистологические изменения при этом заболевании минимальны и представлены небольшими рубцами на сетчатке в области макулы (*желтого пятна*). Однако представим себе ситуацию, при которой возрастная макулярная дегенерация развивается у обычного пенсионера. Мелкие рубчики на макуле не позволяют ему четко видеть предметы в центральной зоне поля зрения, что не создает угрозы для жизни, но качество ее снижается: больной не может читать газеты и книги, водить машину, нечетко видит лица родных и близких.

Для изучения заболеваний глаз необходимо знание всего курса патологии. Например, при заболевании век необходимо знание дерматологии (*см.* главу 25), тогда как патология сетчатки и зрительного нерва — это часть раздела заболеваний головного мозга и ЦНС (*см.* главу 28). Глаз — единственный орган, в котором можно увидеть различные варианты нарушения микроциркуляции: от артериосклероза до патологического ангиогенеза. Существуют специфичные для глаз заболевания, например катаракта и глаукома. Некоторые особенности течения заболевания обусловлены уникальной структурой и физиологией глаза (рис. 29.1), но многие патологические процессы в глазах сходны с таковыми в других органах, поэтому изучение заболеваний глаз может помочь в раскрытии механизмов развития болезней других органов и систем. Например, ген-супрессор опухолей *RB* был изначально описан при ретинобластоме (очень редкой опухоли, развивающейся у грудных детей и детей раннего возраста) [1]. Открытие этого гена позволило описать важный механизм регуляции процесса деления клеток.

Структура главы соответствует принципу анатомического строения глаза. Обсуждение каждого анатомического отдела начинается с информации о его строении и функции, затем рассматриваются различные заболевания этого отдела относительно патологии всего органа зрения.

Глазница

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ПРОПТОЗ

Глазница представляет собой полость, ограниченную костями черепа с медиальной, латеральной и задней сторон. Заболевания, при которых происходит увеличение объема содержимого глазницы, приводят к

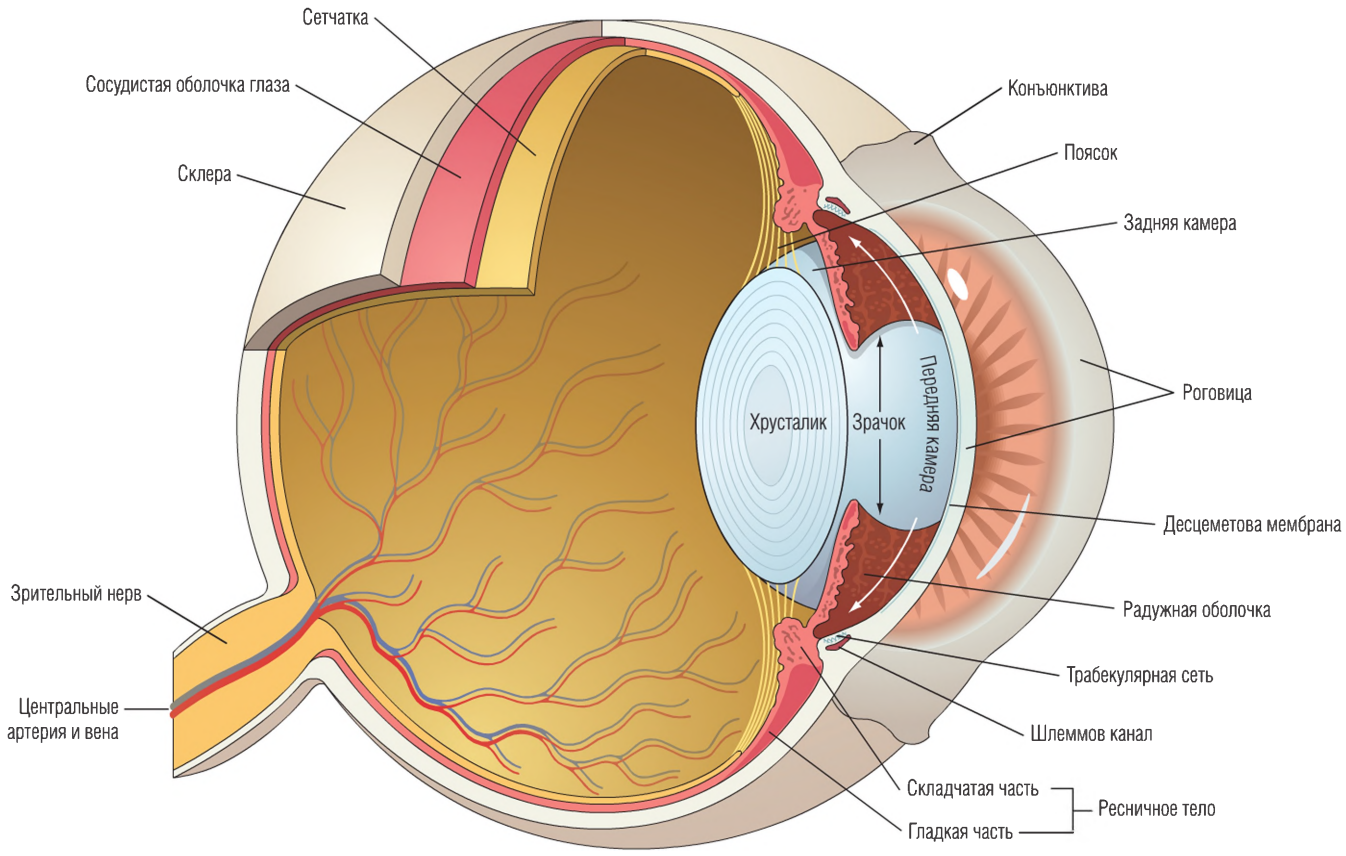


РИС. 29.1 Анатомия глаза.

смещению глазного яблока вперед, т.е. к *проптозу*. Помимо значимого косметического дефекта глаз при проптозе прикрывается веками не полностью, в связи с чем жидкая пленка, образованная слезой, неравномерно распределяется по роговице. Возникающее в таких условиях повреждение роговицы само по себе безболезненно, но может вести к изъязвлению и присоединению вторичной инфекции.

Проптоз может быть *осевым* (смещение глазного яблока кпереди) или *позиционным* (смещение глазного яблока в другом направлении).

Например, объемные образования внутри мышечного конуса, образованного горизонтальными прямыми мышцами глаза, приводят к осевому проптозу. Две наиболее частые первичные опухоли зрительного нерва (являющегося проводящим путем ЦНС, а не периферическим нервом) — *глиома* и *менингиома* — приводят к осевому проптозу, т.к. нерв расположен внутри мышечного конуса.

Любое увеличение слезной железы при ее воспалении (как в случае *саркоидоза*) или опухолевом процессе (*лимфома, плеоморфная аденома* или *железисто-кистозная карцинома*) ведет к позиционному проптозу, при котором глазное яблоко смещается вниз и медиально из-за того, что слезная железа расположена в области височной части верхней стенки глазницы.

В тканях глазницы могут развиваться те же патологические процессы, что и в других тканях организма.

ТИРЕОИДНАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

В главе 24, посвященной заболеваниям эндокринной системы, отмечается, что осевой проптоз — важный клинический признак тиреоидной офтальмопатии (*болезни Грейвса*). Проптоз в данном случае обусловлен накоплением белков внеклеточного матрикса внутри мышечного конуса, а также фиброзом прямых мышц глазного яблока (рис. 29.2). При этом тиреоидная офтальмопатия не обязательно сопровождается гиперфункцией щитовидной железы [2].

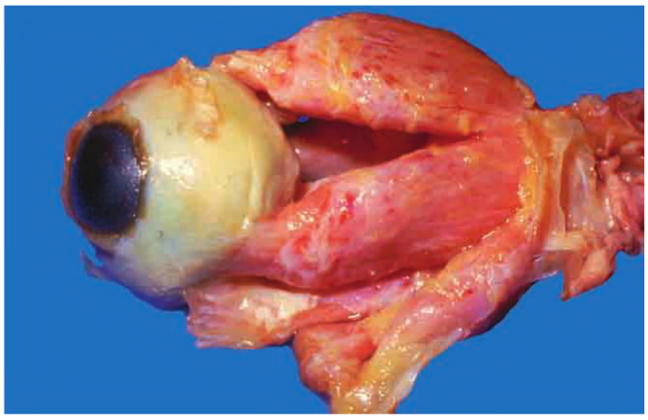


РИС. 29.2 Препарат глаза при тиреоидной офтальмопатии (аутопсия). Мышцы глазного яблока значительно увеличены в размере, но их сухожилия не вовлечены в патологический процесс [предоставлено Dr. Ralph C. Eagle, Jr., Wills Eye Hospital, Philadelphia, PA].

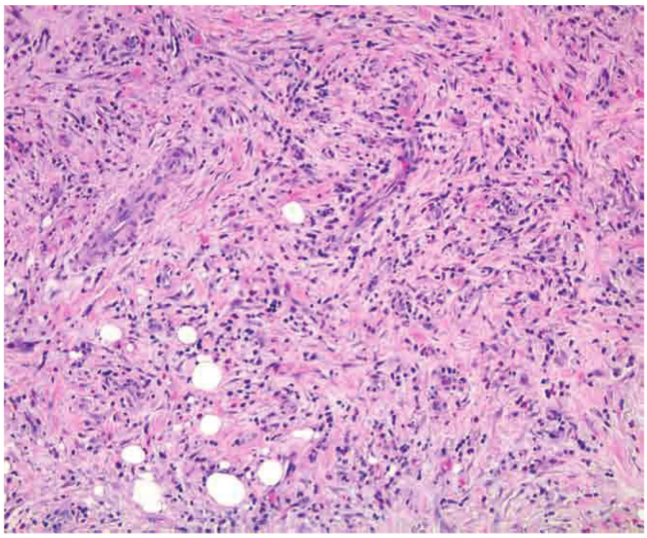


РИС. 29.3 При идиопатическом воспалении глазницы ее жировая ткань замещается фиброзной. Воспаление имеет хронический характер (инфильтрат содержит эозинофилы).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нижняя стенка глазницы является одновременно крышей верхнечелюстной пазухи, а медиальная стенка — глазничная пластинка — отделяет глазницу от решетчатой пазухи. Таким образом, воспаление из придаточных пазух носа может распространяться на глазницу как в форме острой инфекции (*глазничного целлюлита*), так и в виде проявления *мукормикоза* у лиц с иммунодефицитом, диабетическим кетоацидозом. Изредка воспаление глазницы наблюдается у лиц без каких-либо предрасполагающих заболеваний. Первые признаки некоторых системных заболеваний, таких как *гранулематоз Вегенера* (*см.* главу 11), могут появляться именно в глазнице и ограничиваться ею в течение долгого времени [3], или глазница может поражаться вторично при переходе патологического процесса из придаточных пазух носа.

Идиопатическое воспаление глазницы, или *воспалительная псевдоопухоль глазницы* (рис. 29.3), — редкое заболевание неизвестной природы[1]. Оно может быть одно- либо двухсторонним и протекать с вовлечением всех тканей глазницы или ограничиваться только слезной железой (*склерозирующий дакриоаденит*), мышцами глазного яблока (*глазничный миозит*) или теноновой капсулой — фасциальной оболочкой, покрывающей глазное яблоко (*задний склерит*). При длительном идиопатическом воспалении глазницы у некоторых пациентов могут появляться признаки системного васкулита или других системных заболеваний соединительной ткани.

Морфология. Гистологически идиопатическое воспаление глазницы проявляется хроническим воспалением и фиброзом различной степени. Воспалительный

[1] В некоторых наблюдениях оно является проявлением IgG_4-связанной болезни. — *Прим. научн. ред. перев.*

инфильтрат обычно представлен лимфоцитами и плазматическими клетками, а в редких случаях включает эозинофилы. Наличие лимфатических фолликулов с герминативными центрами позволяет предположить реактивную лимфоидную гиперплазию, а наличие васкулита — системный характер заболевания. Некроз коллагеновых волокон в сочетании с васкулитом указывает на необходимость исключения гранулематоза Вегенера. Идиопатическое воспаление глазницы обычно не распространяется за ее пределы, однако может сопровождаться склерозирующим воспалением забрюшинного пространства, средостения и щитовидной железы.

ОПУХОЛИ

Наиболее часто опухоли глазницы имеют сосудистую природу: *инфантильная капиллярная гемангиома*, *лимфангиома* (обе опухоли не имеют капсулы), а также *инкапсулированная кавернозная гемангиома*, развивающаяся у взрослых (они описаны в других главах книги). Очень немногие опухоли глазницы имеют капсулу (например, плеоморфная аденома слезной железы, дермоидная киста, неврилеммома), поэтому выявление капсулы при лучевых методах исследования позволяет хирургу судить о характере образования.

Неходжкинская лимфома, как и идиопатическое воспаление глазницы, может вовлекать в патологический процесс всю глазницу или ограничиваться какой-либо ее областью, например слезной железой. Лимфомы глазницы систематизируют согласно классификации ВОЗ (*см.* главу 13).

Первичные злокачественные опухоли глазницы, которые могут развиваться из любых ее тканей, классифицируют по правилам, принятым для новообразований из этих тканей. Например, слезную железу можно рассматривать как малую слюнную железу, а опухоли слезной железы классифицировать по схеме, принятой для новообразований слюнных желез.

Метастазы в глазницу опухолей других локализаций проявляются клинически по-разному, что может указывать на природу первичной опухоли. Так, метастазы карциномы предстательной железы клинически могут вести себя как идиопатическое воспаление глазницы; метастазы нейробластомы и опухоли Вильмса (хорошо васкуляризованных образований) могут проявляться характерными периокулярными экхимозами. Также опухоли могут прорастать в глазницу из придаточных пазух носа.

Веки

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Веки снаружи покрыты кожей, а изнутри — слизистой оболочкой (*конъюнктивой*) (рис. 29.4). Кроме функции закрытия и защиты глаз, веки необходимы для образования слезной пленки. При обтурации выводных протоков сальных желез в результате хронического воспаления в области края века (*блефарита*) или, реже, растущей опухолью липиды могут попадать в мягкие ткани века, вызывая в них гранулематозное воспаление с образованием липогранулемы (*халазиона*).

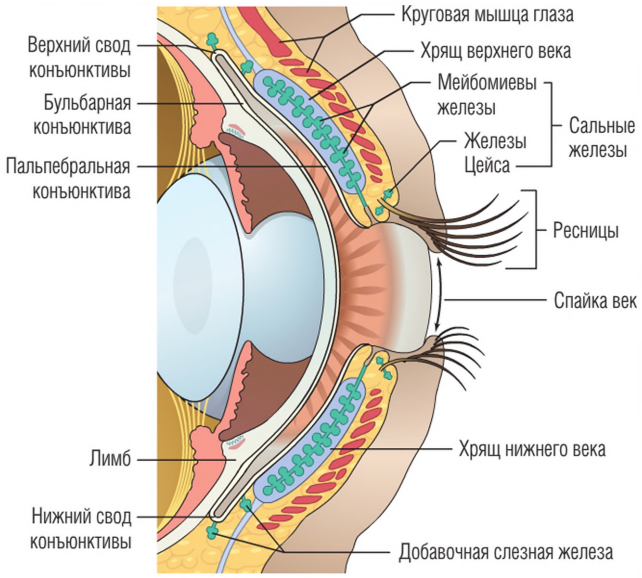


РИС. 29.4 Анатомия конъюнктивы и век.

ОПУХОЛИ

Самой частой злокачественной опухолью век является базально-клеточная карцинома, которая не является жизнеугрожающим состоянием, на втором месте — карцинома сальных желез, на третьем — плоскоклеточная карцинома. Первичная меланома век наблюдается крайне редко. Любая опухоль век приводит к их деформации и нарушению смыкания. Обусловленное этим повреждение роговицы не только болезненно, но и ведет к образованию язв. Таким образом, своевременное лечение местно инвазивной *базально-клеточной карциномы* необходимо для сохранения зрения. Базально-клеточная карцинома чаще поражает нижнее веко в области медиального угла глаза.

Карцинома сальных желез может проявляться очаговым образованием, внешне напоминающим халазион, либо в виде диффузного утолщения века. Кроме того, клинические проявления этой опухоли могут напоминать воспалительный процесс, в частности блефарит или *пемфигоид глаза*, из-за внутриэпителиального распространения опухоли, сходного с таковым при болезни Педжета соска (*см.* главу 23) или вульвы. Карцинома сальных желез метастазирует прежде всего в околоушные и поднижнечелюстные лимфатические узлы. Смертность при ней достигает 22% [4].

Морфология. Для клеток умеренно дифференцированной и высокодифференцированной карциномы сальных желез типична вакуолизация цитоплазмы — признак, который помогает поставить правильный диагноз. Однако при гистологическом исследовании эта опухоль может быть сходной с другими злокачественными новообразованиями, например с базально-клеточной карциномой, что затрудняет диагностику. Педжетоидное распространение опухоли (рис. 29.5) может напоминать актинический кератоз века или карциному *in situ* конъюнктивы. Карцинома сальных желез может вовлекать эпителий конъюнктивы и эпидермис, распространяясь

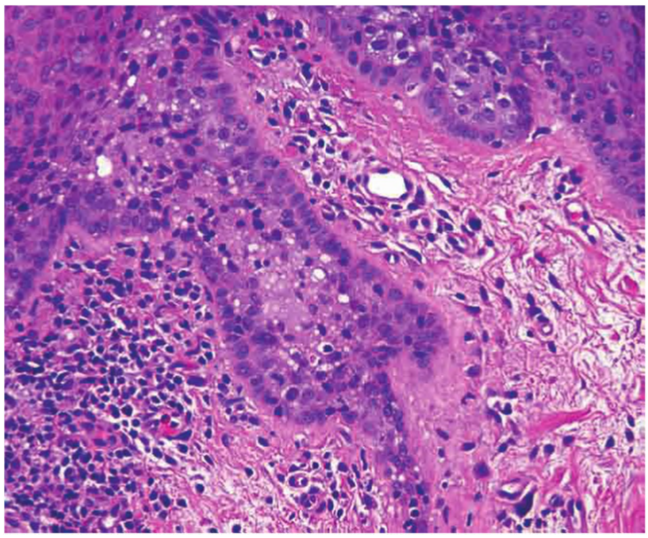


РИС. 29.5 Педжетоидное распространение карциномы сальных желез. Опухолевые клетки с пенистой цитоплазмой обнаружены в эпидермисе. В другом участке этого биоптата была выявлена инвазивная карцинома сальных желез.

до слезоотводящих путей и носоглотки, а также может врастать в протоки главной слезной железы, распространяясь на ее паренхиму.

У больных СПИДом может развиться саркома Капоши на веках и конъюнктиве. Располагаясь на веке, эта опухоль имеет фиолетовый оттенок из-за внутридермальной локализации, однако на тонкой конъюнктиве новообразование имеет ярко-красный цвет и может быть ошибочно принято за субконъюнктивальное кровоизлияние.

Конъюнктива

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Конъюнктиву условно делят на зоны (*см.* рис. 29.4), которые имеют различное гистологическое строение и по-разному реагируют на патологические процессы.

Пальпебральная конъюнктива (конъюнктива, покрывающая внутреннюю поверхность век) плотно фиксирована к тарзальной пластинке и реагирует на воспаление появлением мелких складок в виде сосочков, как при аллергическом или бактериальном конъюнктивите.

Свод конъюнктивы выстлан псевдомногорядным цилиндрическим эпителием с многочисленными бокаловидными клетками. В своде также есть добавочные слезные железы, а протоки главной слезной железы проникают через конъюнктиву в свод сверху и латерально. Лимфоидная ткань конъюнктивы наиболее выражена в области свода, а при вирусном конъюнктивите лимфатические фолликулы увеличиваются и становятся видимыми при осмотре с помощью щелевой лампы. У 50% лиц с подозрением на саркоидоз в своде конъюнктивы могут формироваться *гранулемы*, которые обнаруживают при непрямой биопсии конъюнктивы [5]. Первичная лимфома конъюнктивы (обычно это вялотекущая В-клеточная лимфома краевой зоны) также преимущественно развивается в области свода.

Бульбарная конъюнктива (конъюнктива, покрывающая глазное яблоко) выстлана неороговевающим многослойным плоским эпителием.

Конъюнктива, как и веки, пронизана лимфатическими капиллярами. Злокачественные опухоли, развивающиеся в конъюнктиве и веке, обычно метастазируют в регионарные лимфатические узлы (околоушную и поднижнечелюстную группы узлов).

РУБЦЫ

Бактериальный и вирусный конъюнктивиты часто сопровождаются гиперемией и зудом, но в большинстве наблюдений разрешаются без осложнений. Однако инфицирование *C. trachomatis*, вызывающей *трахому*, может приводить к образованию выраженных рубцов конъюнктивы. Рубцы конъюнктивы также формируются после повреждения глаз едкими щелочами или в исходе *пемфигоида глаза*. Снижение количества бокаловидных клеток, обусловленное рубцеванием, ведет к снижению секреции слизи, необходимой для прилипания жидкой фракции слезы к эпителию роговицы. Таким образом, даже при достаточном образовании жидкой фракции слезы у пациента будет наблюдаться сухость глаз, которая, будучи выраженной, сопровождается болевым синдромом и может приводить к помутнению роговицы и образованию язв. Однако чаще сухость глаз наблюдается при недостаточности жидкой фракции слезы, вырабатываемой добавочными слезными железами век и свода конъюнктивы.

Рубцы конъюнктивы могут иметь и ятрогенную природу, являясь побочным эффектом применения некоторых лекарственных средств или осложнением хирургического вмешательства. В других тканях и органах при удалении злокачественной опухоли необходимо иссекать и прилегающие непораженные ткани для обеспечения полноценной резекции. Однако обширная резекция пораженной конъюнктивы ведет к удалению большого количества бокаловидных клеток или повреждению протоков слезной железы, проходящих через конъюнктиву. Таким образом, удаление опухолей или предраковых поражений конъюнктивы может приводить к болезненной сухости глаз, снижающей зрение. В связи с этим хирурги часто иссекают лишь инвазивную опухоль конъюнктивы, а внутриэпителиальную опухоль лечат с использованием тканесохраняющих методов, таких как криотерапия или топическая химиотерапия в виде капель.

ПТЕРИГИЙ И ПИНГВЕКУЛА

Птеригий и пингвекула представляют собой подслизистое утолщение конъюнктивы. Они являются результатом воздействия ультрафиолетового излучения и располагаются на участках конъюнктивы, на которые попадают солнечные лучи (например, в области щели между верхним и нижним веками).

Птеригий (крыловидная плева) обычно возникает в конъюнктиве вокруг лимба. Птеригий представляет собой треугольную складку, образованную субконъ-

юнктивальным разрастанием сосудисто-волокнистой соединительной ткани и врастающую в роговицу в области мембраны Боумена. Птеригий не пересекает ось зрачка и не влияет на зрительную функцию, хотя может способствовать развитию умеренного астигматизма. Несмотря на то что в большинстве случаев птеригий доброкачественное образование, все удаленные ткани необходимо направлять на гистологическое исследование в связи с тем, что в редких случаях в них могут быть выявлены процессы, предшествующие опухолям, вызываемым ультрафиолетовым облучением, — плоскоклеточной карциноме и меланоме.

Пингвекула, которая также возникает вокруг лимба, представляет собой небольшое желтоватое подслизистое утолщение конъюнктивы. В отличие от птеригия пингвекула не врастает в роговицу, но локальное утолщение конъюнктивы в непосредственной близости от лимба может вести к неравномерному распределению слезной пленки по прилегающей роговице. В результате очаговой дегидратации может развиваться блюдцеобразное углубление роговицы — *дилен*.

ОПУХОЛИ

В лимбе конъюнктивы могут развиваться как плоскоклеточные и меланоцитарные злокачественные опухоли, так и предшествующие им состояния. *Плоскоклеточной карциноме конъюнктивы* могут предшествовать внутриэпителиальные поражения, аналогичные таковым при плоскоклеточной карциноме шейки матки. В конъюнктиве спектр изменений эпителия от слабой дисплазии до карциномы *in situ* обозначают термином «конъюнктивальная интраэпителиальная неоплазия». Плоскоклеточные папилломы и конъюнктивальная интраэпителиальная неоплазия могут быть вызваны папилломавирусами человека 16-го и 18-го типов [6].

Плоскоклеточная карцинома конъюнктивы растет медленно, а *мукоэпидермоидная карцинома конъюнктивы* (развитие которой отражает способность стволовых клеток конъюнктивы дифференцироваться и в плоский эпителий, и в бокаловидные клетки) характеризуется более агрессивным течением.

Невусы конъюнктивы наблюдаются достаточно часто, но они редко затрагивают роговицу и очень редко возникают в области конъюнктивы век и свода конъюнктивы [7]. Пигментные образования этих участков конъюнктивы с большей вероятностью являются меланомами или предшествующими им состояниями. В *сложном невусе конъюнктивы* обычно определяются субэпителиальные кисты, выстланные поверхностным эпителием (рис. 29.6А, Б). В позднем детском или подростковом возрасте в невусах конъюнктивы наблю-

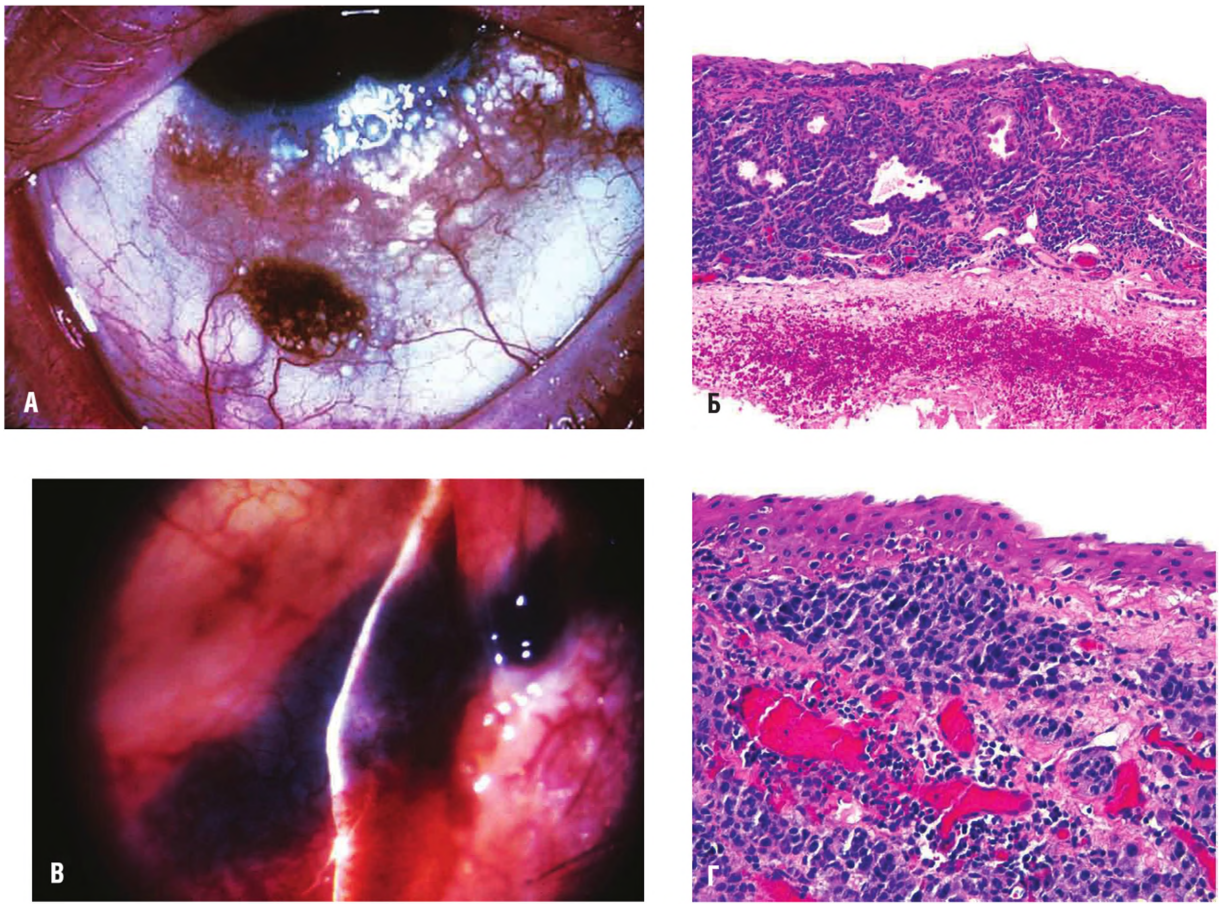


РИС. 29.6 **(А, Б)** Кистозный сложный невус конъюнктивы. **(В, Г)** Меланома конъюнктивы. На **(В)** видно преломление луча света щелевой лампы на поверхности образования, указывающее на инвазивность поражения [Folberg R et al.: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. Ophthalmology 96:436, 1989 — А, Б].

дается воспалительная инфильтрация с множеством лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов. Такой *ювенильный воспалительный невус* является доброкачественным образованием и не связан с развитием витилиго или реакции по типу галоневуса.

Меланома конъюнктивы — одностороннее образование и, как правило, встречается у лиц среднего возраста со светлой кожей (*см.* рис. 29.6В, Г) [8]. В большинстве наблюдений меланома конъюнктивы проходит стадию внутриэпителиального роста, называемую *первичным приобретенным меланозом с атипией*, которая в целом аналогична меланоме *in situ*, однако не полностью соответствует стадии радиального роста меланомы кожи. У 50–90% лиц с не полностью излеченным первичным приобретенным меланозом с атипией в дальнейшем развивается меланома конъюнктивы.

Оптимальный метод лечения меланомы конъюнктивы — своевременное и полное удаление предраковых поражений. Обычно первые метастазы меланомы конъюнктивы появляются в околоушных и поднижнечелюстных лимфатических узлах. Смертность при этой опухоли достигает 25%.

Склера

Склера состоит в основном из коллагеновых волокон с немногочисленными сосудами и фибробластами, именно поэтому склера плохо заживает после повреждений и хирургических вмешательств. Накапливающиеся в склере иммунные комплексы, например при ревматоидном артрите, могут приводить к развитию *некротизирующего склерита*.

При многих состояниях склера может выглядеть голубой (*синдром голубых склер, лептосклерия*), например из-за оптического эффекта Тиндаля вследствие истончения склеры, обусловленного склеритом или очень высоким внутриглазным давлением. В этих случаях участок истонченной склеры, покрытый сосудистой оболочкой (*стафилома*), выглядит голубым. Голубой цвет склер характерен и для синдрома несовершенного остеогенеза. Наконец, интенсивно пигментированный невус сосудистой оболочки глаза, известный как *врожденный меланоз глазного яблока*, также придает склере голубой оттенок. В сочетании с пигментацией кожи вокруг глаза такое состояние называют *невусом Ота*.

Роговица

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Роговица и покрывающая ее слезная пленка (а не хрусталик) образуют бóльшую часть преломляющей поверхности глаза (рис. 29.7). Миопия (*близорукость*) обычно развивается из-за того, что глазное яблоко является слишком длинным для преломляющей силы глаза, а гиперметропия (*дальнозоркость*) — из-за того, что оно очень короткое.

Форма роговицы влияет на преломляющую силу глаза, что определяет популярность лазерного *in situ* кератомилеза (LASIK), при котором на роговице лазерным лучом выжигают мелкие насечки, изменяющие преломляющую силу.

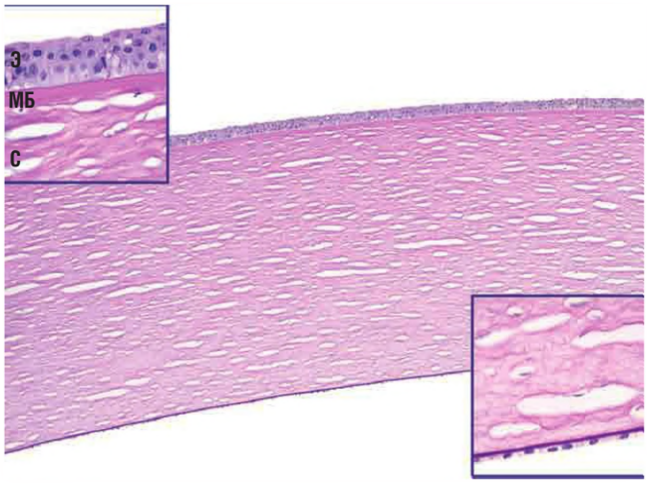


РИС. 29.7 Микроструктура нормальной роговицы. Ткань роговицы окрашена шифф-йодной кислотой (PAS-реакция) для лучшей визуализации базальных мембран. *Врезка слева*: передние слои роговицы при большом увеличении — эпителий (Э), мембрана Боумена (МБ) и строма (С). Очень тонкая PAS-положительная базальная мембрана отделяет эпителий от мембраны Боумена. Видно, что в мембране Боумена клетки отсутствуют. *Врезка справа*: PAS-положительная десцеметова мембрана и эпителий роговицы при большом увеличении. «Отверстия» в строме — артифициальные пространства между параллельно лежащими соединительнотканными пластинками.

Спереди роговица покрыта *эпителием*, лежащим на базальной мембране. *Мембрана Боумена*, лежащая прямо под ней, не содержит клеток и образует труднопреодолимый барьер для злокачественных клеток, пытающихся проникнуть в строму роговицы из эпителия.

В *строме роговицы* отсутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, что не только обеспечивает ее прозрачность, но и обусловливает эффективность операции по трансплантации роговицы. Неиммунное отторжение трансплантата (связанное с отсутствием у роговицы сосудистого эндотелия и последующим ее отеком) наблюдается значительно чаще, чем иммунное. Риск отторжения трансплантата роговицы возрастает прямо пропорционально степени васкуляризации его стромы и выраженности воспаления. Важную роль в обеспечении прозрачности роговицы играет и правильное распределение коллагена в ее строме. Рубцы и отек роговицы нарушают пространственную ориентацию пучков коллагеновых волокон и вызывают помутнение роговицы. Рубцы могут быть результатом травмы или воспаления. В норме строма роговицы находится в состоянии относительной дегидратации, во многом поддерживаемой благодаря активному транспорту жидкости из стромы в переднюю камеру глаза, осуществляемому эндотелием роговицы.

Эндотелий роговицы является производным клеток нервного гребня и никак не связан с сосудистым эндотелием. Эндотелий роговицы лежит на собственной базальной мембране — так называемой *десцеметовой мембране*. Снижение количества эндотелиоцитов или

нарушение их функции приводит к отеку стромы, который может осложняться буллезной отслойкой эпителия (*буллезная кератопатия*). Десцеметова мембрана с возрастом утолщается и является местом отложения меди в виде кольца Кайзера–Флейшера при болезни Вильсона (*см.* главу 18).

КЕРАТИТ И ЯЗВЫ

Причиной изъязвления роговицы могут быть различные возбудители: бактерии, грибы, вирусы (особенно HSV и вирус *varicella zoster*), а также простейшие (*Acanthamoeba* spp.). При всех формах кератита распад стромы роговицы может ускоряться при активации коллагеназ, выделяемых эпителиоцитами и стромальными фибробластами (также называемыми *кератоцитами*). Экссудат, содержащий клетки, мигрирующие из сосудов радужной оболочки и ресничного тела в переднюю камеру глаза (*гипопион*), можно увидеть при осмотре с помощью щелевой лампы. Иногда объем экссудата увеличивается настолько, что гипопион становится виден даже при осмотре с использованием обычного фонарика. Несмотря на то что язва роговицы обычно имеет инфекционную природу, гипопион редко содержит микроорганизмы и является типичным примером сосудистой реакции при остром воспалении. Специфические формы кератита могут отличаться по некоторым признакам. Так, например, хронический кератит, вызванный HSV, может сопровождаться гранулематозной реакцией с вовлечением десцеметовой мембраны (рис. 29.8).

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По традиции многочисленные заболевания роговицы делят на 2 группы: *дегенеративные* и *дистрофические*. Дегенеративные заболевания могут быть как одно-, так и двухсторонними и, как правило, не являются наследственными. Дистрофические заболевания обычно имеют наследственную природу и являются двухсторонними. Дистрофия может затрагивать один из слоев роговицы (например, при *дистрофии Рейса–Бюклера* страдает мембрана Боумена, а при *задней полиморфной дистрофии* — эндотелий) или вовлекать несколько слоев.

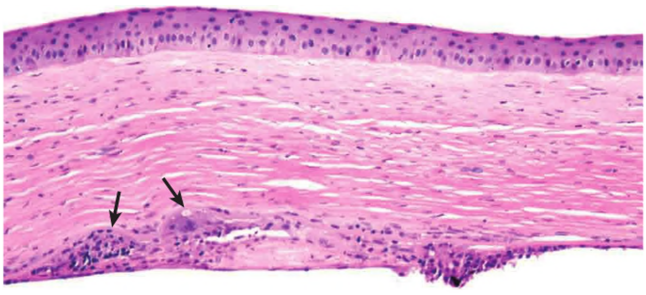


РИС. 29.8 Хронический кератит, вызванный вирусом простого герпеса. Роговица истончена, имеет рубцовые изменения (определяются многочисленные фибробласты). Гранулематозная реакция в десцеметовой мембране (*стрелки*) — гистологический признак хронического кератита, вызванного вирусом простого герпеса.

Ленточная кератопатия

Типичным примером дегенеративных процессов роговицы являются две формы ленточной кератопатии. *Кальцифицирующая ленточная кератопатия* характеризуется накоплением солей кальция в мембране Боумена. Это состояние может быть осложнением хронического увеита, особенно у лиц с хроническим ревматоидным артритом. *Актиническая ленточная кератопатия* наблюдается у лиц, длительно подвергавшихся интенсивному воздействию ультрафиолетового излучения. При этом заболевании в поверхностных участках стромы роговицы в области щели между верхним и нижним веками (зона интенсивного воздействия солнечных лучей) развивается выраженный эластоз роговицы, при котором повреждаются горизонтально расположенные пучки коллагеновых волокон. Как и при пингвекуле, поврежденный ультрафиолетовыми лучами коллаген становится желтоватым, что обусловило ошибочное описание этого явления как «кератопатии в виде капли масла».

Кератоконус

Кератоконус (*коническая роговица*) — это заболевание, характеризующееся прогрессирующим истончением и растяжением роговицы без признаков воспаления или васкуляризации. Частота заболевания достигает 1 : 2000. Истончение роговицы приводит к тому, что форма роговицы меняется со сферической на коническую. Изменение формы, в свою очередь, приводит к развитию *неправильного* (*нерегулярного*) *астигматизма*, который очень сложно скорректировать с помощью очков. Использование жестких контактных линз придает роговице ровную сферическую форму и может улучшить зрение у лиц с кератоконусом. Пациенты, зрение которых не может быть скорректировано очками или контактными линзами, являются кандидатами на трансплантацию роговицы (очень эффективное вмешательство при данном заболевании).

Причина кератоконуса неизвестна. В отличие от большинства дегенеративных заболеваний кератоконус является двухсторонним процессом. Установлена связь между кератоконусом и синдромом Дауна, синдромом Марфана, а также атопическими заболеваниями. В патогенезе кератоконуса определенную роль играет активация коллагеназ, желатиназ и матричных металлопротеиназ.

Морфология. Гистологическим признаком кератоконуса является истончение роговицы с разрывами мембраны Боумена (рис. 29.9). У некоторых пациентов могут происходить острые разрывы десцеметовой мембраны, в результате которых водянистая влага передней камеры вступает в контакт со стромой роговицы. Внезапное истечение водянистой влаги через разрыв десцеметовой мембраны (*водянка роговицы*) может явиться причиной резкого ухудшения зрения. Вслед за водянкой могут сформироваться рубцы роговицы, что также приводит к снижению или потере зрения. Острая водянка роговицы может осложнять разрывы десцеметовой

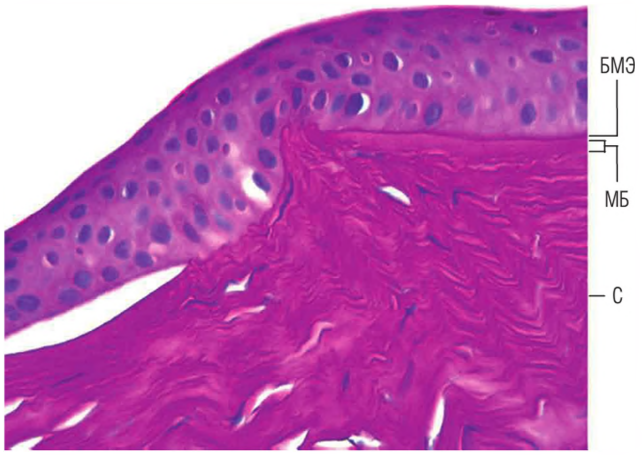


РИС. 29.9 Кератоконус. PAS-реакция позволяет четко визуализировать базальную мембрану эпителия (БМЭ), не вовлеченную в патологический процесс, а также мембрану Боумена (МБ), расположенную между базальной мембраной эпителия и стромой роговицы (С). Ближе к центру мембраны Боумена виден разрыв, являющийся диагностическим признаком кератоконуса. Участок отслойки эпителия, расположенный левее зоны разрыва, возник в результате отека роговицы, вызванного разрывом десцеметовой мембраны (на снимке не показан).

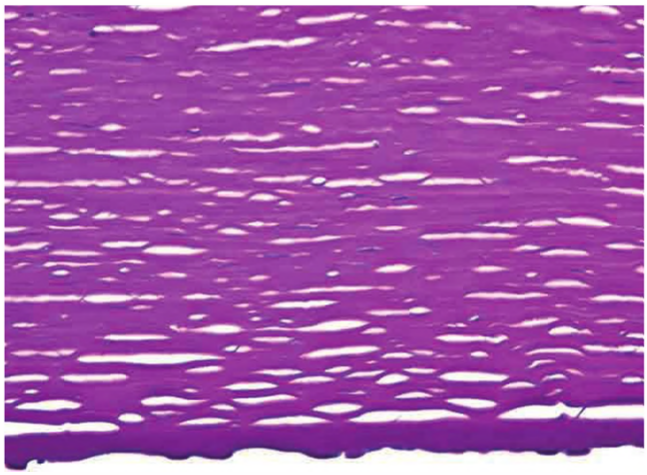


РИС. 29.10 Дистрофия Фукса. PAS-реакция позволяет четко визуализировать утолщенную десцеметову мембрану. Многочисленные включения (*cornea guttata*) приводят к утолщению десцеметовой мембраны. Ядра эндотелиальных клеток не видны.

мембраны, возникающие вторично из-за чрезмерного повышения внутриглазного давления при *инфантильной глаукоме* (так называемые *стрии Хааба*).

Эндотелиальная дистрофия

Эндотелиальная дистрофия роговицы (*дистрофия Фукса*), входящая в группу дистрофий с поражением эндотелия, является в США одним из наиболее частых показаний к трансплантации роговицы. Две основные клинические формы эндотелиальной дистрофии роговицы — *стромальный отек* и *буллезная кератопатия* — ассоциируются с первичным снижением количества эндотелиальных клеток.

На ранних стадиях заболевания эндотелиальные клетки продуцируют аномальный структурный компонент базальной мембраны, образующий в роговице включения (*cornea guttata*), напоминающие по ультраструктуре плотное вещество десцеметовой мембраны. Каплевидные пятна могут быть выявлены при осмотре с помощью щелевой лампы.

По мере прогрессирования заболевания происходит снижение количества эндотелиальных клеток, а оставшиеся клетки теряют способность удалять избыток жидкости из стромы роговицы. В результате строма отекает и утолщается (рис. 29.10), что клинически проявляется помутнением роговицы и нечетким зрением. Хронический отек может в конечном счете приводить к васкуляризации роговицы. В отдельных наблюдениях количество эндотелиальных клеток может уменьшаться после хирургического вмешательства по поводу катаракты даже у пациентов без признаков ранней формы дистрофии роговицы. Такое состояние называют *псевдофакичной буллезной кератопатией*.

По мере прогрессирования отека стромы эпителиоциты подвергаются гидропическим изменениям, а последующая отслойка эпителия от мембраны Боумена приводит к формированию булл, которые со временем могут разрываться.

Между эпителием и мембраной Боумена может накапливаться волокнистая соединительная ткань (*дегенеративный паннус*) как за счет разрастания из лимба, так и, возможно, из-за фиброзной метаплазии эпителия роговицы.

Стромальные дистрофии

При этой группе заболеваний отложение различных веществ в строме приводит к образованию участков помутнения роговицы, что становится причиной нарушения зрения. Отложения в непосредственной близости от эпителия, его базальной мембраны и мембраны Боумена могут вызывать образование болезненных эрозий. Рубцы, формирующиеся вблизи мембраны Боумена, изменяют поверхность роговицы, что также ведет к нарушению зрения. *Пятнистая дистрофия роговицы* названа так потому, что на ранних стадиях заболевания в строме роговицы появляются мелкие монетовидные отложения кератансульфата. На более поздних стадиях этой аутосомно-рецессивной дистрофии кератансульфат диффузно накапливается в строме и может повреждать эндотелий.

Определение специфических мутаций, лежащих в основе различных стромальных дистрофий, привело к созданию новой молекулярной классификации этих заболеваний [9]. Так, одна из аутосомно-доминантных форм стромальной дистрофии связана с мутацией гена *TGF-B1*, который кодирует синтез внеклеточного белка кератоэпителина. Разнообразные мутации *TGF-B1* нарушают процесс пространственного расположения молекул кератоэпителина и приводят к образованию в роговице белковых отложений различного типа в зависимости от вида мутации. Это могут быть отложения амилоида в виде игл (*решетчатая дистрофия*), плотные отложения гиалина (*зернистая дистрофия*), а также сочетание этих типов отложений (*дистрофия*

Авеллино, получившая название по месту проживания семей, у которых она впервые была описана).

Передний сегмент глаза

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Передняя камера глаза спереди ограничена роговицей, с боков — трабекулярной сетью, а сзади — радужной оболочкой (*радужкой*) (рис. 29.11). Водянистая влага, выделяемая отростчатой частью ресничного тела, поступает в заднюю камеру глаза, омывает хрусталик и попадает в переднюю камеру через зрачок.

Хрусталик представляет собой замкнутое эпителиальное образование. Базальная мембрана его эпителия (*капсула хрусталика*) окружает хрусталик со всех сторон, поэтому эпителий хрусталика, в отличие от эпидермиса или эпителия слизистых оболочек, не слущивается с его поверхности. Напротив, эпителий хрусталика и хрусталиковые волокна, в которые он преобразуется, накапливаются внутри капсулы хрусталика. Именно поэтому с возрастом размер хрусталика увеличивается. Опухоли хрусталика не описаны.

КАТАРАКТА

Термином «катаракта» обозначают врожденное или приобретенное помутнение хрусталика. Причинами развития катаракты могут быть системные заболевания (например, галактоземия, СД, болезнь Вильсона, атопический дерматит), лекарственные средства (особенно кортикостероиды), ионизирующее излучение,

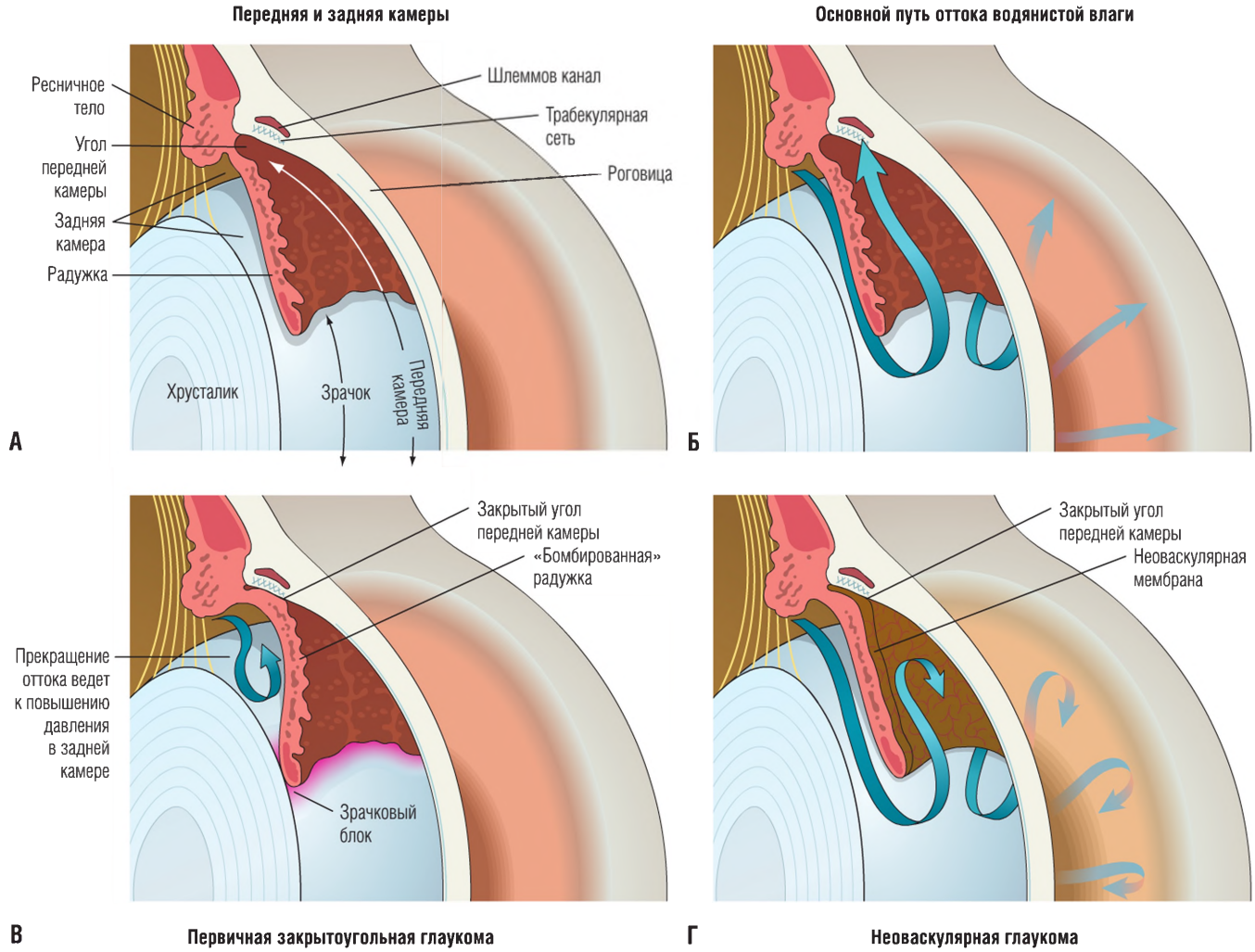


РИС. 29.11 **(А)** Строение нормального глаза. Обратите внимание, что поверхность радужки очень рельефна за счет крипт и складок. **(Б)** Схема нормального тока водянистой влаги. Водянистая влага, образующаяся в задней камере, протекает через зрачок в переднюю камеру. Основной путь оттока водянистой влаги — через трабекулярную сеть в шлеммов канал. По дополнительным путям (увеосклеральному и через радужку — оба не показаны) оттекает лишь небольшой объем водянистой влаги. **(В)** Первичная закрытоугольная глаукома. При наличии анатомической предрасположенности преходящее смыкание радужки с хрусталиком в области края зрачка блокирует отток водянистой влаги из задней камеры в переднюю (зрачковый блок). Давление влаги в задней камере повышается, приводя к выпячиванию радужки вперед («бомбированная» радужка) и окклюзии трабекулярной сети. **(Г)** Неоваскулярная глаукома. Неоваскулярная мембрана растет по поверхности радужки и сглаживает ее складки и крипты. Сокращение миофибробластов этой мембраны вызывает ее сокращение, в результате она прижимается к трабекулярной сети (периферические передние синехии). Отток водянистой влаги прекращается, внутриглазное давление повышается.

травмы и многие глазные болезни. Возрастная катаракта обычно является результатом помутнения ядра хрусталика (*ядерного склероза*). В результате накопления в хрусталике пигмента урохрома ядро становится коричневым, что нарушает восприятие глазом синего цвета (преобладание на поздних полотнах Рембрандта оттенков желтого косвенно подтверждает наличие у него возрастной катаракты). К помутнению хрусталика также может приводить и изменение его физического состояния, например размягчение его коры.

Миграция эпителиальных клеток хрусталика по направлению к его экватору и разрастание аномально расположенных эпителиоцитов может вести к развитию *задней субкапсулярной катаракты*. Помутневший хрусталик, как правило, удаляют, но капсулу оставляют (экстракапсулярная экстракция катаракты), а на место удаленного хрусталика имплантируют искусственный. Однако остаточные эпителиоциты могут мигрировать по оставленной капсуле хрусталика, вызывая помутнение капсулы и ухудшение зрения после операции.

В результате разрыва капсулы хрусталика при травме или во время экстракции катаракты может произойти контакт клеток иммунной системы с неповрежденной корой хрусталика, что вызовет воспаление его ткани. Предполагается, что иммунные комплексы, включающие элементы коры хрусталика, формируются преимущественно в присутствии *P. acnes* (выступающих в качестве адъюванта), приводя к развитию *хрусталик-индуцированного увеита*.

Иногда кора хрусталика может практически полностью размягчаться. Это состояние называют *перезрелой*, или *морганиевой*, *катарактой*. Высокомолекулярные белки из размягченной коры хрусталика могут просачиваться через его капсулу (*факолиз*). Факолитические белки — свободные или захваченные макрофагами — могут засорять трабекулярную сеть, повышая внутриглазное давление и повреждая зрительный нерв. *Факолитическая глаукома* — пример вторичной открытоугольной глаукомы.

ГЛАУКОМА

Термином «глаукома» обозначают группу заболеваний, которые характеризуются различными изменениями в области экскавации диска зрительного нерва и изменениями полей зрения. В большинстве случаев глаукома сопровождается повышением внутриглазного давления, хотя у некоторых лиц с нормальным внутриглазным давлением могут наблюдаться типичные для глаукомы изменения зрительного нерва и полей зрения (*глаукома с нормальным или низким внутриглазным давлением*). Зависимость между внутриглазным давлением и повреждением зрительного нерва обсуждается далее в разделе «Зрительный нерв».

Для лучшего понимания патофизиологических основ развития глаукомы полезно рассмотреть процесс образования и выведения водянистой влаги. Как показано на рис. 29.11, водянистая влага образуется ресничным телом и поступает из задней камеры глаза в переднюю через зрачок. Водянистая влага может покидать переднюю камеру разными путями, но больший ее объем дренируется через трабекулярную сеть, расположенную в углу передней камеры, образованном пересечением периферической части роговицы с передней поверхностью радужной оболочки.

Все глаукомы можно разделить на 2 большие группы. При *открытоугольной глаукоме* водянистая влага свободно достигает трабекулярной сети, а повышение внутриглазного давления возникает из-за препятствий оттоку водянистой влаги в области открытого угла передней камеры. При *закрытоугольной глаукоме* периферическая зона радужной оболочки тесно прилегает к трабекулярной сети, создавая препятствие оттоку водянистой влаги из передней камеры. Как открытоугольная глаукома, так и закрытоугольная глаукома могут быть *первичной* и *вторичной*.

При *первичной открытоугольной глаукоме* (самой частой форме глаукомы) угол передней камеры открыт, а структурные изменения минимальны. У некоторых лиц с ювенильной первичной открытоугольной глаукомой и первичной открытоугольной глаукомой взрослых были обнаружены мутации гена *MYOC*. Роль его продукта, белка миоциклина, до конца не ясна. Ген *MYOC* присутствует в трабекулярной сети, других тканях переднего сегмента глаза и в зрительном нерве. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы может быть связан с несколькими генами, однако все идентифицированные в настоящее время гены определяются лишь у незначительного количества больных этой формой заболевания [10]. Роль этих генов в развитии глаукомы также не ясна.

Причины *вторичной открытоугольной глаукомы* многочисленны. Обтурировать трабекулярную сеть при открытом угле передней камеры могут крупные частицы, например высокомолекулярные белки хрусталика, образующиеся при факолизе, и стареющие эритроциты после травмы (*глаукома, вызванная обструкцией трабекулярной сети клетками-тенями*), пигментные гранулы эпителия радужки (*пигментная глаукома*), фрагменты окситалановых волокон (*эксфолиативная глаукома*) и распадающейся опухоли (*меланомалитическая глаукома*). Увеличение давления на поверхности глазного яблока (эписклеральное венозное давление) в условиях открытого угла передней камеры также способствует развитию вторичной открытоугольной глаукомы. Такая форма заболевания, связанная с мальформациями поверхностных сосудов глазного яблока, наблюдается при *синдроме Стерджа–Вебера* или при артериализации эписклеральных вен, связанной со спонтанной или травматической каротидно-кавернозной фистулой.

Первичная закрытоугольная глаукома обычно наблюдается при неглубокой передней камере глаза у лиц с дальнозоркостью. Преходящее смыкание зрачкового края радужной оболочки с передней поверхностью хрусталика может приводить к нарушению оттока водянистой влаги через отверстие зрачка (*зрачковый блок*). Продолжающееся выделение водянистой влаги ресничным телом ведет к повышению давления в задней камере и выпячиванию периферических отделов радужной оболочки вперед (*«бомбированная» радужка*). В результате радужка прижимается к тра-

бекулярной сети. Эти структурные изменения значительно повышают внутриглазное давление (*см.* рис. 29.11). Поскольку хрусталик не содержит сосудов, а его эпителий питает водянистая влага, непрерывное повышение внутриглазного давления при первичной закрытоугольной глаукоме может повредить эпителий хрусталика. В результате появляются мелкие передние субкапсулярные участки помутнения, видимые при осмотре с помощью щелевой лампы (*глаукомные пятна*). Несмотря на то что при первичной закрытоугольной глаукоме эндотелиоциты роговицы могут быть нормальными, стойкое повышение внутриглазного давления может вызывать отек роговицы и буллезную кератопатию.

Причины *вторичной закрытоугольной глаукомы* многочисленны. Сокращение патологических мембран, формирующихся на поверхности радужки, прижимает ее к трабекулярной сети, перекрывая отток водянистой влаги. При хронической ишемии сетчатки повышается выделение VEGF и других ангиогенных факторов. Появление в водянистой влаге VEGF приводит к образованию на поверхности радужной оболочки тонкой прозрачной фиброваскулярной мембраны. Сокращение миофибробластов этой мембраны приводит к ее прижиманию к трабекулярной сети и развитию *неоваскулярной глаукомы* (*см.* рис. 29.11). Распадающиеся опухоли, прежде всего ретинобластома, также могут приводить к неоваскуляризации радужки и глаукоме. Вторичная закрытоугольная глаукома может быть вызвана и другими причинами (например, опухоли ресничного тела могут вдавливать радужку в трабекулярную сеть, закрывая основной путь оттока водянистой влаги).

ЭНДОФТАЛЬМИТ И ПАНОФТАЛЬМИТ

При внутриглазном воспалении проницаемость сосудов ресничного тела и радужки повышается, что приводит к накоплению в передней камере глаза экссудата, содержащего воспалительные клетки. Эти изменения хорошо видны при осмотре с помощью щелевой лампы. В некоторых случаях клетки воспаления могут прилипать к эндотелию роговицы и формировать *роговичные отложения*. Их форма и размер могут сыграть ключевую роль в определении причины воспаления. Так, например, при саркоидозе скопления макрофагов на эндотелии образуют характерные «сальные» преципитаты на роговице.

Подобно тому как плевральный экссудат при острой бронхопневмонии может вызывать слипание париетального и висцерального листков плевры, экссудат в передней камере глаза может способствовать развитию спаек между радужкой и трабекулярной сетью роговицы (*передних синехий*) или между радужкой и передней поверхностью хрусталика (*задних синехий*). Передние синехии приводят к повышению внутриглазного давления и в результате — к повреждению зрительного нерва. Длительное соприкосновение радужки с передней поверхностью хрусталика препятствует смачиванию эпителия хрусталика водянистой влагой, что может приводить к его фиброзной метаплазии (*передней субкапсулярной катаракте*) (рис. 29.12). Вызванное лекарственными препаратами расширение зрачка и паралич аккомодации у лиц с внутриглазным воспалением частично препятствуют развитию синехий и связанных с ними осложнений.

Воспаление, ограниченное только передней камерой глаза, формально является внутриглазным, но термин «эндофтальмит» (гнойное воспаление стекловидного тела) в клинической практике не используют, за исключением тех ситуаций, когда воспаление ограничено стекловидным телом. Сетчатка, выстилающая полость стекловидного тела, подвержена эндофтальмиту. Уже через несколько часов после начала острого воспаления сетчатка может быть повреждена необратимо. Различают *экзогенную* форму эндофтальмита (после проникновения повреждающего агента извне) и *эндогенную* форму (инфекция попадает в глаз гематогенным путем). Термин «панофтальмит» используют для обозначения воспаления, распространяющегося на глазницу, с вовлечением сетчатки, сосудистой оболочки глаза и склеры (рис. 29.13).

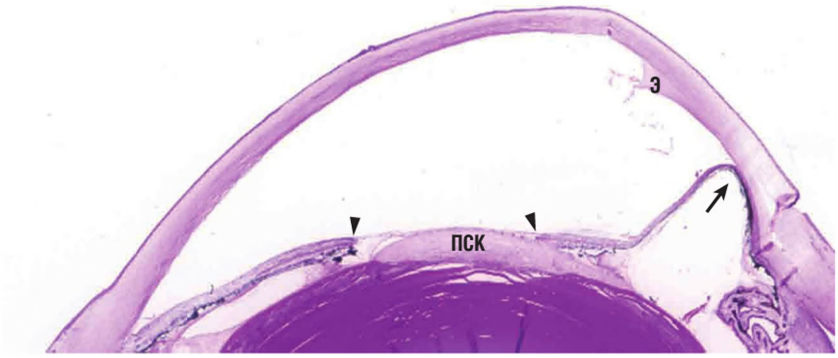


РИС. 29.12 Последствия воспаления переднего сегмента глаза. Глаз был удален из-за осложнений хронического воспаления роговицы (невидимого при таком увеличении). В передней камере присутствует экссудат (Э), определяемый при исследовании с помощью щелевой лампы. Радужка очагово подпаяна к роговице, что вызвало обструкцию трабекулярной сети (передняя синехия — *стрелка*), и к хрусталику (задние синехии — *острия стрелок*). Сформировалась передняя субкапсулярная катаракта (ПСК). Радиальные складки на хрусталике — артефакты.

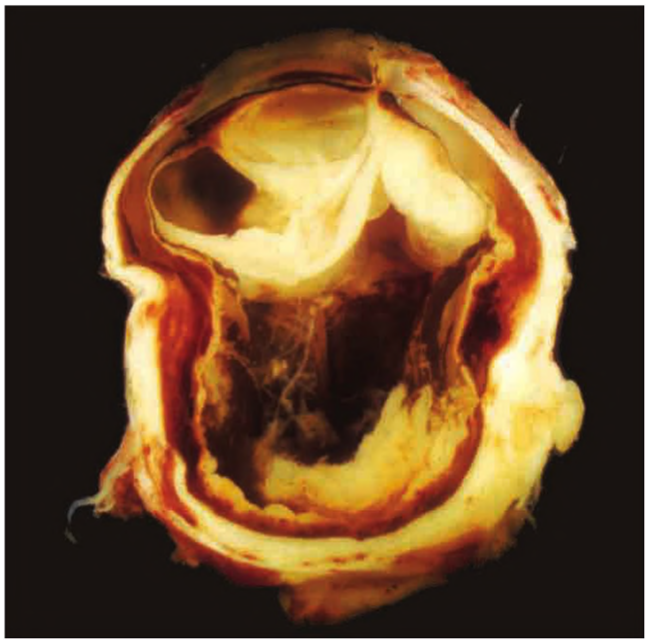


РИС. 29.13 Экзогенный панофтальмит. Глаз был удален после повреждения инородным телом. Обратите внимание на гнойное воспаление позади хрусталика, распространяющееся вправо от него к роговице (место повреждения). Центральная часть стекловидного тела была удалена при витрэктомии. Видны спайки на поверхности глаза (на 8 часах условного циферблата), указывающие на то, что внутриглазное воспаление распространилось через склеру на глазницу [Folberg R: The eye. In Spencer WH (ed): Ophthalmic Pathology — An Atlas and Textbook, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985].

Сосудистая оболочка глаза

Сосудистая оболочка глаза, состоящая из собственно сосудистой оболочки, ресничного тела и радужки, является самой васкуляризованной тканью организма. В сосудистой оболочке глаза, как и в сетчатке, отсутствуют лимфатические сосуды.

УВЕИТ

Термин «увеит» можно использовать для обозначения любой формы воспаления одной или нескольких тканей, составляющих сосудистую оболочку глаза. Таким образом, *ирит*, развивающийся после тупой травмы глаза или осложняющий изъязвление роговицы, формально является одной из форм увеита. Однако в клинической практике использование термина «увеит» ограничено разнородной группой хронических заболеваний, которые или являются частью системного процесса, или поражают только орган зрения. Воспаление сосудистой оболочки глаза может затрагивать преимущественно передний сегмент глаза (например, при *ювенильном ревматоидном артрите*) или передний и задний сегменты одновременно. Осложнения хронического воспаления переднего сегмента глаза были описаны ранее, поэтому в данном разделе внимание будет сосредоточено на воспалении сосудистой оболочки заднего сегмента глаза. Необходимо отметить, что увеит часто сопровождается патологией сетчатки. Увеит может быть инфекционным (например, инфицирование *P. carinii*), проявлением системного заболевания (например, на фоне *саркоидоза*) либо аутоиммунным (*симпатическая офтальмия*).

Гранулематозный увеит — частое осложнение саркоидоза (*см.* главу 15) — приводит к образованию в переднем сегменте глаза экссудата, преобразующегося в «сальные» преципитаты на роговице (*см.* ранее). В заднем сегменте глаза в патологический процесс при саркоидозе могут вовлекаться собственно сосудистая оболочка и сетчатка. При этом гранулемы могут образовываться в собственно сосудистой оболочке. Патология сетчатки характеризуется периваскулярным воспалением, приводящим к появлению симптома «капающего воска». Для выявления гранулематозного воспаления и подтверждения диагноза «саркоидоз глаз» можно выполнить биопсию конъюнктивы.

Собственно сосудистая оболочка и сетчатка могут поражаться при различных инфекционных заболеваниях. Воспаление одного отдела сосудистой оболочки глаза обычно сопровождается и воспалением других ее отделов. Так, токсоплазмоз сетчатки часто сопровождается увеитом и даже склеритом. У лиц со СПИДом могут развиваться цитомегаловирусный ретинит и инфекции сосудистой оболочки глаза, такие как пневмоцистный или микобактериальный хориоидит [11–13].

Симпатическая офтальмия — пример неинфекционного увеита, протекающего без поражения других органов. Это заболевание характеризуется двухсторонним гранулематозным воспалением, обычно поражающим все отделы сосудистой оболочки глаза, — *панувеитом*. Симпатическая офтальмия, ставшая причиной слепоты молодого Луи Брайля[1], может осложнять проникающие ранения глаза. При повреждении глаза антигены сетчатки, до этого изолированные от иммунной системы, могут попадать в лимфатические сосуды конъюнктивы, вызывая реакцию гиперчувствительности замедленного типа, направленную на ткани не только пораженного, но и неповрежденного глаза [14]. Заболевание может манифестировать в сроки от 2 нед до нескольких лет после травмы. Типичные морфологические признаки заболевания выявляют при исследовании энуклеированного слепого глаза (причем не обязательно того, который был травмирован!): диффузное гранулематозное воспаление сосудистой оболочки глаза, плазматические клетки обычно отсутствуют, однако в инфильтрате могут определяться эозинофилы (рис. 29.14). Симпатическую офтальмию лечат системными иммунодепрессантами.

ОПУХОЛИ

Внутриглазные злокачественные новообразования у взрослых, как правило, являются метастазами злокачественных опухолей других локализаций в собственно сосудистую оболочку. Внутриглазное метастазирование резко снижает выживаемость пациента, лечение (обычно лучевая терапия) является паллиативным.

---

[1] Создатель рельефно-точечного шрифта незрячих (так называемого шрифта Брайля). — *Прим. научн. ред. перев.*

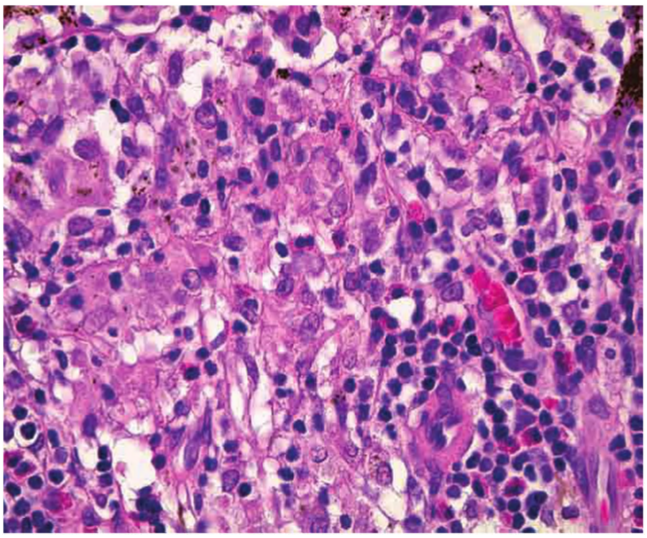


РИС. 29.14 Симпатическая офтальмия. Гранулематозное воспаление диффузно поражает сосудистую оболочку глаза. Гранулемы могут содержать меланин и эозинофилы.

Меланомы и невусы сосудистой оболочки глаза

Наиболее частой первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых является *меланома сосудистой оболочки глаза*. В целом эта опухоль очень редкая (7 случаев на 1 млн человек в год), однако ее частота увеличивается с возрастом и среди пациентов в возрасте 60 лет и старше составляет уже более 20 случаев на 1 млн человек в год. В отличие от меланомы кожи, заболеваемость меланомой сосудистой оболочки глаза не изменяется в течение многих лет [15].

Причина развития меланомы сосудистой оболочки глаза в настоящее время неизвестна. В детском возрасте определенную роль в ее развитии играет интенсивное воздействие УФ-лучей (солнечных ожогов), но связь не столь очевидна, как при меланоме кожи.

Невусы сосудистой оболочки глаза, особенно невусы собственно сосудистой оболочки, встречаются значительно чаще, поражая в США до 10% лиц с белым цветом кожи, однако трансформация в меланому наблюдается очень редко.

Внутри глазного яблока отсутствуют лимфатические сосуды, поэтому меланомы сосудистой оболочки глаза метастазируют гематогенным путем (единственное исключение, когда меланома распространяется на склеру и прорастает в конъюнктиву, получая, таким образом, доступ к лимфатическим сосудам). В большинстве наблюдений меланом сосудистой оболочки глаза первые метастазы появляются в печени, являясь типичным примером органоспецифического метастазирования. Уровень 5-летней выживаемости составляет ≈ 80% [16], но совокупная 10-летняя летальность от меланомы сосудистой оболочки глаза достигает 40%, увеличиваясь на 1% в каждом последующем году после 10 лет выживания [17]. Хорошо известны примеры появления метастазов опухоли по прошествии многих лет после лечения, что делает меланому сосудистой оболочки глаза первым кандидатом на изучение эффекта «спящей» опухоли.

Морфология. Меланомы сосудистой оболочки глаза представлены двумя видами клеток в различных соотношениях: веретенообразными и эпителиоидными (рис. 29.15). *Веретенообразные клетки* имеют вытянутую форму и слабовыраженные признаки атипии, *эпителиоидные клетки* сферические, а признаки атипии в них более выражены. Меланомы, поражающие только радужную оболочку, склонны к относительно медленному росту, тогда как меланомы ресничного тела и собственно сосудистой оболочки более агрессивны. Прогноз при меланомах ресничного тела и собственно сосудистой оболочки зависит от: (1) размера (в отличие от меланом кожи, именно диаметр опухоли, а не глубина инвазии является неблагоприятным прогностическим фактором); (2) клеточного состава (опухоли, содержащие преимущественно эпителиоидные клетки, имеют худший прогноз, чем те, которые содержат преимущественно веретенообразные клетки); (3) индекса пролиферативной активности. Предикторами неблагоприятного исхода являются большое количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль [18], экстраокулярное распространение опухоли, моносомия по 3-й и трисомия по 8-й хромосомам, а также наличие петлевидных структур, богатых ламинином, окружающих скопления опухолевых клеток [19]. Такие структуры (не являющиеся кровеносными сосудами) соединяются с сосудистой сетью и являются дополнительными каналами для транспорта плазмы и, возможно, крови [20]. Исследования *in vitro* и изучение образцов ткани человека позволили предположить, что эти псевдососудистые структуры образованы агрессивными опухолевыми клетками в результате васкулогенной мимикрии [21, 22].

Меланомы сосудистой оболочки глаза могут приводить к различным нарушениям: от отслойки сетчатки до глаукомы. Разница в выживаемости пациентов после энуклеации глазного яблока или лучевой терапии отсутствует. Необходимо отметить, что пациентам, для лечения которых используют метод лучевой терапии или другие органосохраняющие методы, диагноз «меланома сосудистой оболочки глаза» ставят клинически, без проведения биопсии. Эффективные методы лечения метастатической меланомы сосудистой оболочки глаза отсутствуют.

Сетчатка и стекловидное тело

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Сетчатка — нейросенсорный орган, который эмбриологически является производным промежуточного мозга, поэтому реакцией сетчатки на повреждение является развитие глиоза. В сетчатке, как и в ткани головного мозга, нет лимфатических сосудов.

Структура сетчатки объясняет особенности проявлений различных заболеваний глаз. Кровоизлияния в слой нервных волокон сетчатки располагаются относительно ее горизонтально и выглядят при офтальмоскопии как языки пламени (рис. 29.16). Клетки наруж-

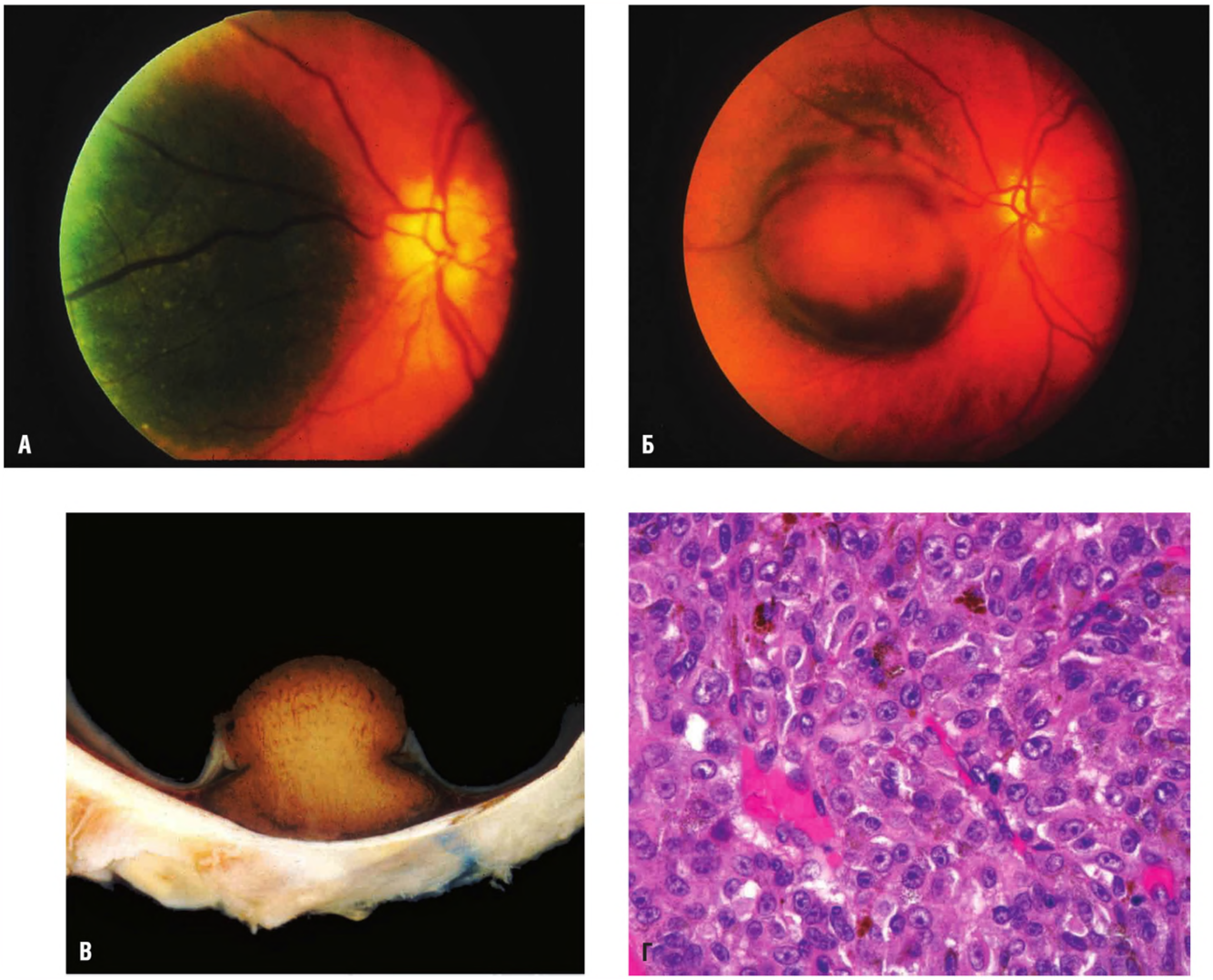


РИС. 29.15 Меланома сосудистой оболочки глаза. **(А)** Снимок глазного дна пациента с относительно плоским пигментным образованием в сосудистой оболочке глаза, расположенным вблизи диска зрительного нерва. **(Б)** Снимок глазного дна того же пациента спустя несколько лет: опухоль увеличилась и прорвала мембрану Бруха. **(В)** Макроснимок меланомы сосудистой оболочки глаза, прорвавшей мембрану Бруха: сетчатка над опухолью отслоилась. **(Г)** Наличие в меланоме эпителиоидных клеток является неблагоприятным прогностическим фактором. **(Д)** Богатые ламинином структуры (PAS-положительные) окружают скопления опухолевых клеток и образуют сеть каналов в меланоме сосудистой оболочки глаза. Это является неблагоприятным прогностическим фактором [Folberg R: Pathology of the Eye — an Interactive CD-ROM Program. Philadelphia, Mosby, 1996 — A–B; Maniotis AJ et al.: Control of melanoma morphogenesis, endothelial survival, and perfusion by extracellular matrix. Lab Invest 82:1031, 2002 — Д].

ных сетчатого и ядерного слоев сетчатки расположены перпендикулярно к ее поверхности, поэтому кровоизлияния в них выглядят точечными. Воспалительный экссудат обычно скапливается в наружном сетчатом слое сетчатки, особенно в области макулы.

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) так же, как и сама сетчатка, в эмбриогенезе развивается из выпячивания головного мозга — первичного зрительного пузыря. ПЭС играет важную физиологическую роль, обеспечивая нормальную работу наружных сегментов

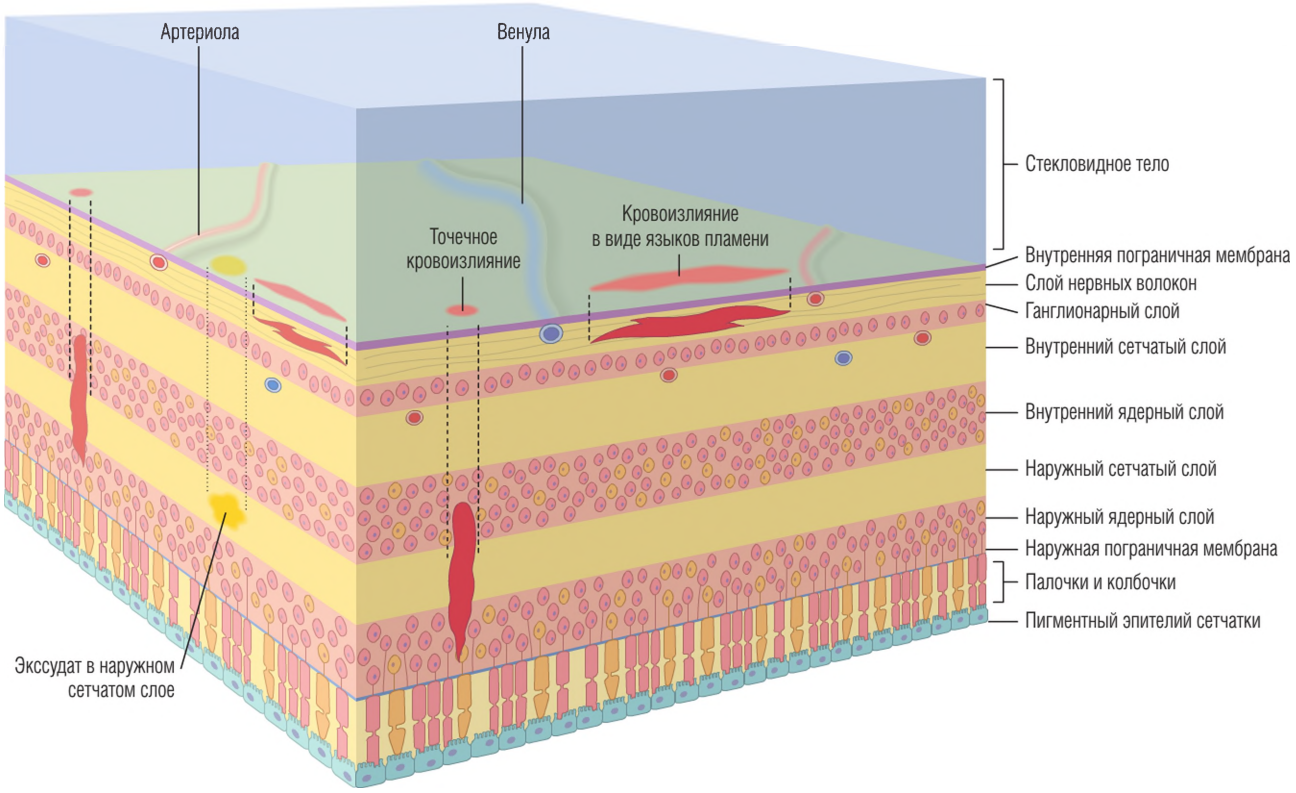


РИС. 29.16 Клинико-морфологические сопоставления при кровоизлияниях и экссудатах сетчатки. Локализация кровоизлияния относительно слоев сетчатки определяет его офтальмоскопическую картину. Слой нервных волокон расположен параллельно внутренней пограничной мембране, поэтому кровоизлияния в этот слой при офтальмоскопии выглядят как языки пламени. Глубжележащие слои сетчатки расположены перпендикулярно внутренней пограничной мембране, поэтому кровоизлияния в них выглядят как точечные (в виде поперечного сечения цилиндра). Экссудат, образующийся при повышении проницаемости сосудов сетчатки, накапливается в наружном сетчатом слое.

фоторецепторов. Нарушение взаимодействий между ПЭС и фоторецепторами может играть определенную роль в развитии наследственных дегенераций сетчатки, например *пигментного ретинита* (*см.* далее).

Стекловидное тело у взрослого человека не содержит кровеносных сосудов. Неполная регрессия сосудов, проходящих у плода через стекловидное тело, может стать причиной серьезного заболевания с образованием в области передней или задней поверхности стекловидного тела участков фиброваскулярной ткани (*персистирующее гиперпластическое первичное стекловидное тело*).

Стекловидное тело может потерять прозрачность в результате посттравматического кровоизлияния или при неоваскуляризации сетчатки. С возрастом стекловидное тело может разжижаться или разрушаться, создавая оптический эффект плавающих помутнений. Кроме того, с возрастом задняя поверхность стекловидного тела (*задняя гиалоидная мембрана*) может отделится от нейросенсорной сетчатки (*задняя отслойка стекловидного тела*).

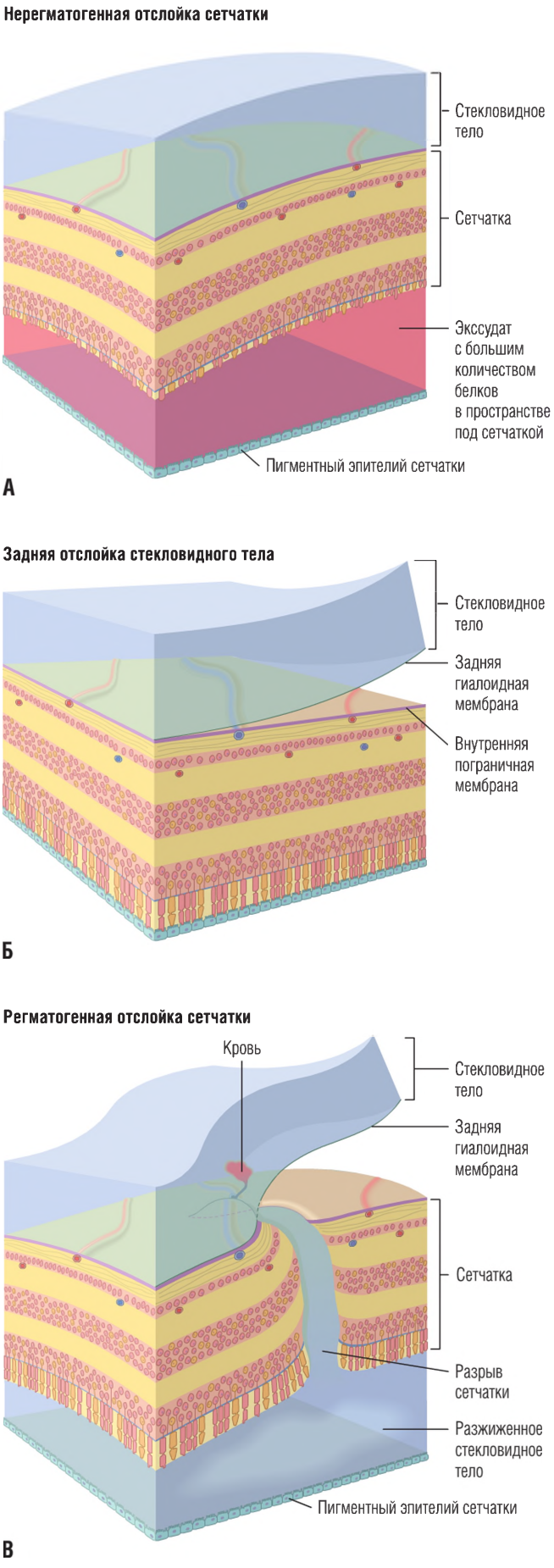
Связь между задней гиалоидной мембраной и нейросенсорной сетчаткой играет ключевую роль в патогенезе неоваскуляризации сетчатки и некоторых форм отслойки сетчатки.

ОТСЛОЙКА СЕТЧАТКИ

Отслойку сетчатки (отделение нейросенсорной сетчатки от ПЭС) классифицируют по этиологическому принципу, основанному на наличии или отсутствии разрыва сетчатки.

Для *регматогенной*[1] *отслойки сетчатки* характерно полнослойное ее отделение. Разрывы сетчатки могут происходить после разрушения стекловидного тела, когда задняя гиалоидная мембрана, в некоторых участках очень плотно связанная внутренней пограничной мембраной, тянет последнюю за собой. В дальнейшем разжиженное стекловидное тело просачивается через разрыв сетчатки и проникает в образовавшееся пространство между сетчаткой и ПЭС (рис. 29.17). В таких случаях для фиксации отслоившейся сетчатки к ПЭС необходимо во время хирургического вмешательства сначала переместить внедрившееся стекловидное тело обратно через разрез склеры. Вмешательство может быть дополнено наложением силиконовых полосок на поверхность глазного яблока (*склеральное вдавление*) и иногда удалением фрагментов стекловидного тела (*витрэктомия*).

[1] Rhegma (лат.) — разрыв. — *Прим. научн. ред. перев.*



Регматогенная отслойка сетчатки может осложниться *пролиферативной витреоретинопатией* — образованием эпиретинальной или субретинальной мембраны глиоцитами сетчатки (клетками Мюллера) либо клетками ПЭС.

Нерегматогенная отслойка сетчатки (отслойка без разрыва сетчатки) может быть осложнением сосудистых заболеваний сетчатки, сопровождающихся значительной экссудацией, а также любых состояний, при которых повреждается ПЭС и плазма крови, циркулирующей в сосудистом сплетении, начинает просачиваться под сетчатку. Отслойка сетчатки, вызванная опухолями сосудистого сплетения и злокачественной гипертензией, — еще один пример нерегматогенной отслойки.

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ

Артериальная гипертензия

В обычных условиях тонкая стенка артериол сетчатки позволяет при офтальмоскопии напрямую наблюдать циркуляцию крови в них. При артериолосклерозе утолщение стенок этих артериол меняет визуальную картину гемоциркуляции: просвет артерий сужается, а цвет крови в них меняется с ярко-красного на медный или серебряный в зависимости от степени утолщения сосудистой стенки (рис. 29.18А). Артериолы и вены сетчатки окружены общей адвентициальной оболочкой. Таким образом, при выраженных артериолосклеротических изменениях артериолы могут сдавливать вены в местах их пересечения (*см.* рис. 29.18Б). Застой венозной крови дистальнее места пересечения артериол и вен может вести к окклюзии ветвей вен сетчатки.

При злокачественной гипертензии могут повреждаться сосуды сетчатки и сосудистой оболочки глаза. Повреждение сосудов сосудистой оболочки глаза может привести к очаговым инфарктам, проявляющимся при офтальмоскопии в виде так называемых *жемчужин Элшнига*. Повреждение капилляров сосудистой оболочки глаза, составляющих ее внутренний слой, может стать причиной повреждения ПЭС и образования экссудата, который, накапливаясь между ПЭС и нейросенсорной сетчаткой, вызывает ее отслойку. Экссудат из поврежденных артериол сетчатки обычно

РИС. 29.17 Отслойка сетчатки обычно бывает двух типов: нерегматогенная (без разрыва сетчатки) и регматогенная (с разрывом сетчатки). **(А)** При нерегматогенной отслойке пространство под сетчаткой заполнено экссудатом с большим количеством белка. Важно отметить, что наружные сегменты фоторецепторов отсутствуют (*см.* рис. 29.16 для определения слоев сетчатки). Этот признак указывает на хронический характер отслойки и может присутствовать как при регматогенной, так и при нерегматогенной отслойке сетчатки. **(Б)** Задняя отслойка стекловидного тела проявляется отделением задней гиалоидной мембраны от внутренней пограничной мембраны и является обычным возрастным процессом. **(В)** Если при задней отслойке стекловидного тела задняя гиалоидная мембрана не полностью отделяется от внутренней пограничной мембраны, стекловидное тело натягивает и разрывает сетчатку. Разжиженное стекловидное тело просачивается через образовавшийся разрыв, и сетчатка отделяется от ПЭС. Наружные сегменты фоторецепторов остаются интактными, что указывает на острый характер отслойки.

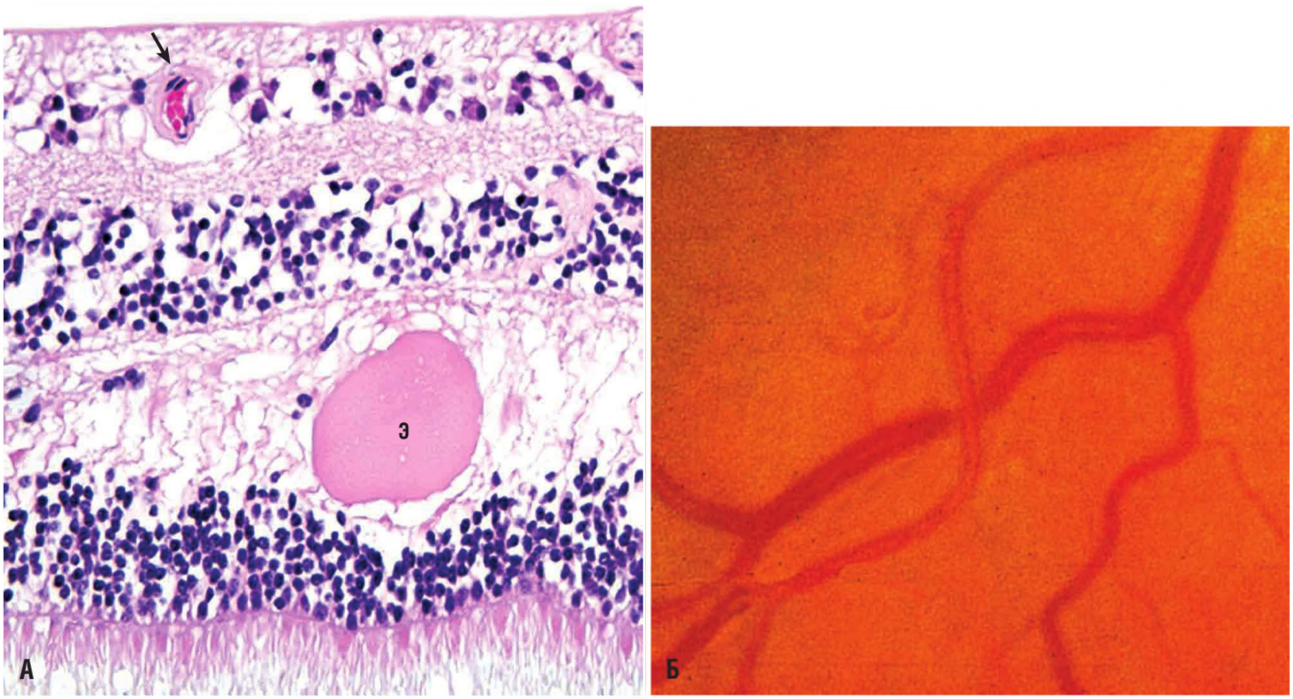


РИС. 29.18 Сетчатка при артериальной гипертензии. **(А)** Стенка артериолы сетчатки (*стрелка*) утолщена. Определяется экссудат (Э) в наружном сетчатом слое. **(Б)** Глазное дно при артериальной гипертензии. Диаметр артериол уменьшен, а кровь в них не такая яркая (симптом «медной проволоки»). Если стенка сосуда утолщена в течение длительного времени, то сосуд становится настолько светлым, что выглядит как серебряная проволока. Кроме того, вены глазного дна сдавлены в местах пересечения со склерозированными артериолами [предоставлено Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA — Б].

накапливается в ее наружном сетчатом слое (*см.* рис. 29.18А) и обусловливает появление офтальмоскопического признака — макулы в форме звезды (распределение экссудата радиально, подобно спицам колеса). При этом наружный сетчатый слой сетчатки расположен по отношению к ее поверхности косо, а не перпендикулярно, как в норме.

Окклюзия артериол сетчатки может приводить к инфаркту слоя нервных волокон, образованного аксонами ганглиозных клеток сетчатки. Повреждение аксонов нервных клеток нарушает аксональный транспорт в слое нервных волокон, а накопление митохондрий в набухших концах поврежденных аксонов делает их похожими на клетки (*цитоидные тельца*). При офтальмоскопии скопления цитоидных телец в слое нервных волокон сетчатки похожи на комочки ваты (рис. 29.19). Хотя инфаркт слоя нервных волокон описан в данном разделе в контексте артериальной гипертензии, он может наблюдаться и при других формах окклюзионной васкулопатии сетчатки, например при васкулопатии сетчатки у лиц со СПИДом.

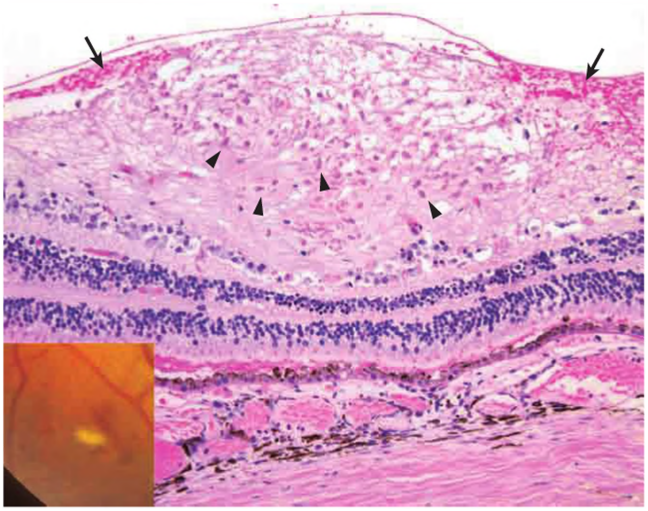


РИС. 29.19 Инфаркт слоя нервных волокон сетчатки выглядит как комочек ваты (*врезка*) около участка кровоизлияния в виде языков пламени. Гистологическое строение инфаркта слоя нервных волокон сетчатки показано на микрофотографии. Отечный участок в слое нервных волокон содержит многочисленные красно-розовые цитоидные тельца (*острия стрелок*), представляющие собой луковицевидные окончания поврежденных аксонов. Кровоизлияние (*стрелки*), окружающее область инфаркта, является непостоянным и противоречивым гистологическим признаком заболевания [предоставлено Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA].

Сахарный диабет

СД — заболевание, для которого характерны серьезные офтальмологические осложнения. Ранее мы уже упоминали о влиянии гипергликемии на хрусталик и радужку. Достоверным признаком диабетической

гломерулопатии является утолщение базальной мембраны эпителия отростчатой части ресничного тела (рис. 29.20). В данном разделе внимание будет сконцентрировано на микроангиопатии сетчатки, вызванной СД, — модели для описания всех других типов микроангиопатий сетчатки.

К поражениям сосудов сетчатки при СД относят препролиферативную диабетическую ретинопатию и пролиферативную диабетическую ретинопатию [23].

Препролиферативная (*фоновая*) *диабетическая ретинопатия* характеризуется многообразными изменениями — от функциональных нарушений ангиогенеза в сетчатке до структурных, т.е. вовлекающих сетчатку глубже внутренней пограничной мембраны. Как и при диабетической микроангиопатии других сосудов, базальная мембрана сосудов сетчатки утолщается и уменьшается соотношение между перицитами и эндотелиоцитами сосудистой стенки.

Важный симптом диабетической микроангиопатии — образование *микроаневризм*. Обычно их размер меньше разрешающей способности прямых офтальмоскопов, т.е. изменения, описываемые при офтальмоскопии как микроаневризмы, на самом деле являются микрокровоизлияниями. Структурные изменения микроциркуляторного русла сетчатки связаны с нарушением функции гематоретинального барьера: проницаемость сосудов микроциркуляторного русла сетчатки при СД может значительно увеличиваться, что приводит к *макулярному отеку* — частой причине потери зрения. В результате изменений сосудов образуется *экссудат*, накапливающийся в наружном сетчатом слое. Несмотря на то что проницаемость сосудов микроциркуляторного русла сетчатки часто очень высока, в них возможны микрооккклюзии. И сосудистую недостаточность, и микрооккклюзии можно выявить во время офтальмоскопии после внутривенного введения флуоресцеина.

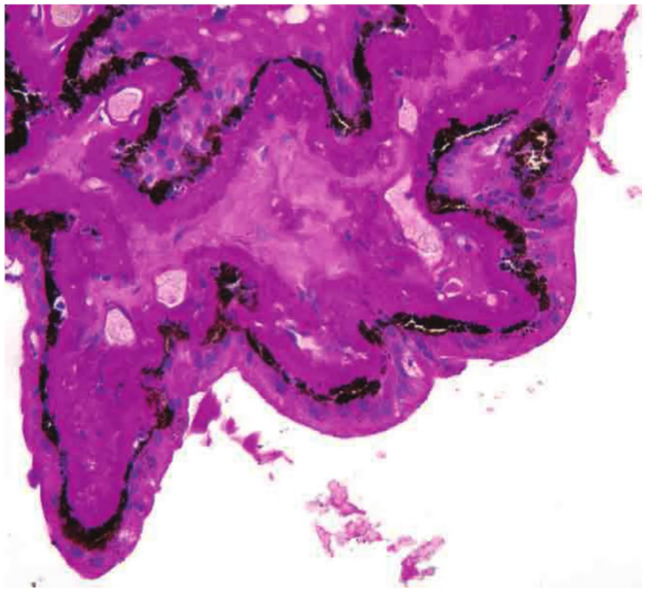


РИС. 29.20 Ресничное тело при длительном сахарном диабете (PAS-реакция). Следует отметить значительное утолщение базальной мембраны эпителия ресничного тела, сходное с изменениями мезангия при гломерулонефрите.

Отсутствие кровотока в сосудах сетчатки, обусловленное описанными изменениями, приводит к увеличению экспрессии VEGF и усилению ангиогенеза [24]. Неоангиогенез в сетчатке глубже внутренней пограничной мембраны относят к группе *интраретинальных микроангиопатий*.

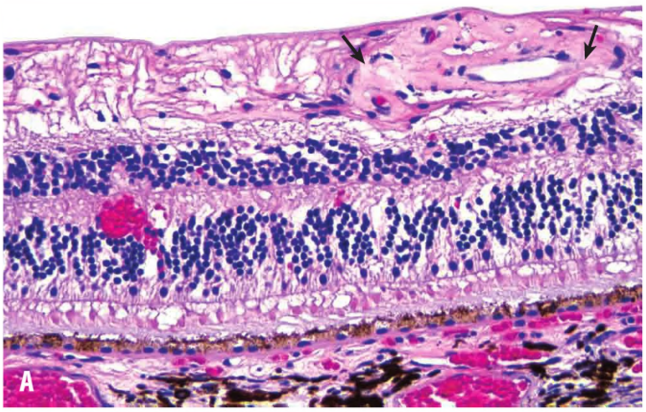
Пролиферативная диабетическая ретинопатия характеризуется появлением новых сосудов как ответвлений уже существующих. Это может происходить как на поверхности диска зрительного нерва (*неоваскуляризация диска зрительного нерва*), так и на поверхности сетчатки (*неоваскуляризация сетчатки*). Следует подчеркнуть, что термин «неоваскуляризация сетчатки» можно использовать в клинической и патологоанатомической практике только тогда, когда новообразованные сосуды выходят за пределы внутренней пограничной мембраны. Количество и расположение новообразованных сосудов сетчатки помогают офтальмологу выбрать правильное лечение пролиферативной диабетической ретинопатии. Сеть новообразованных сосудов называют *неоваскулярной мембраной*. Она состоит из новых сосудов с выраженной поддерживающей фиброзной или глиальной стромой либо без нее (рис. 29.21).

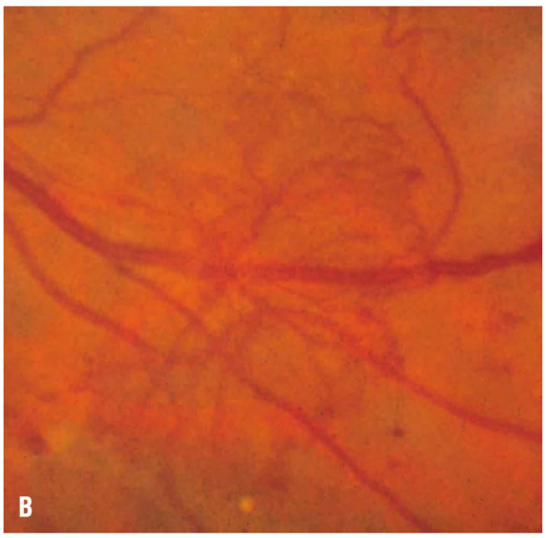
В отсутствие отслойки стекловидного тела и повреждения задней гиалоидной мембраны неоваскулярная мембрана распространяется в потенциальном пространстве между внутренней пограничной мембраной и задней гиалоидной мембраной. После неоваскуляризации сетчатки отслойка стекловидного тела от внутренней пограничной мембраны (*задняя отслойка стекловидного тела*) может вызвать массивное кровоизлияние из мест разрывов неоваскулярной мембраны. Организация неоваскулярной мембраны может привести к сморщиванию сетчатки, что нарушит пространственную ориентацию фоторецепторов и исказит зрение, и к натягиванию сетчатки, в результате которого возможно отделение сетчатки от ПЭС. *Тракционная отслойка сетчатки* может начинаться как нерегматогенная, однако сильные тракции могут разорвать сетчатку и привести к *тракционно-регматогенной отслойке сетчатки*.

Неоваскуляризация сетчатки может сопровождаться развитием неоваскулярной мембраны на поверхности радужки, вероятно из-за увеличения концентрации VEGF в водянистой влаге [25]. Сокращение неоваскулярной мембраны радужки приводит к формированию спаек между радужной оболочкой и трабекулярной сетью (*передних синехий*), которые закрывают основной путь оттока водянистой влаги и вносят свой вклад в повышение внутриглазного давления (*неоваскулярная глаукома*). Аблация неперфузируемой сетчатки в ходе лазерной фотокоагуляции или криопексии вызывает обратное развитие неоваскуляризации сетчатки и радужки.

Ретинопатия недоношенных

У доношенных новорожденных назальная (медиальная) сторона сетчатки хорошо васкуляризована в от-





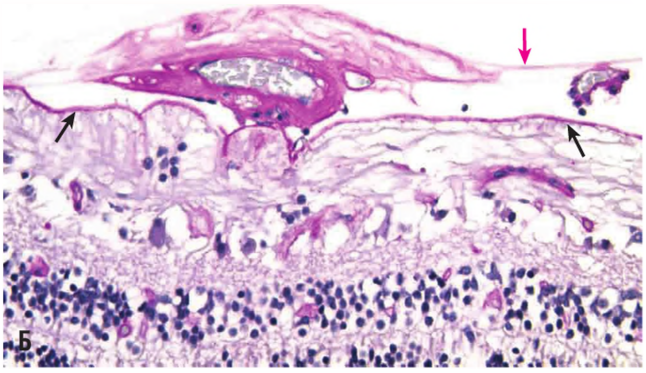


РИС. 29.21 Сетчатка при сахарном диабете (*см.* рис. 29.16). **(А)** Сразу под внутренней пограничной мембраной (*между стрелками*) видно скопление новообразованных сосудов. Это пример интраретинальной микроангиопатии. Также видно кровоизлияние в наружном сетчатом слое (*слева*). Ганглионарный слой и слой нервных волокон — аксонов ганглиозных клеток — отсутствуют. Разреженное пространство под внутренней пограничной мембраной левее интраретинальной микроангиопатии состоит преимущественно из глии сетчатки (клеток Мюллера). Отсутствие ганглионарного слоя и слоя нервных волокон — признак глаукомы. Сахарный диабет у данного пациента осложнился неоваскуляризацией сетчатки и вторичной закрытоугольной глаукомой — неоваскулярной глаукомой. **(Б)** Внутренняя пограничная мембрана указана *черными стрелками*, а задняя гиалоидная мембрана стекловидного тела — *красной стрелкой*. Расположенные между двумя этими структурами кровеносные сосуды окружены фиброглиальной стромой и при офтальмоскопии определяются в виде белой неоваскулярной мембраны. Тонкостенные сосуды (*слева от красной стрелки*) не окружены соединительной тканью. Задняя отслойка стекловидного тела в этих условиях может привести к натяжению и разрыву новообразованных сосудов с последующим массивным кровоизлиянием в стекловидное тело (PAS-реакция). **(В)** Офтальмоскопическая картина неоваскуляризации сетчатки, приведшей к образованию неоваскулярной мембраны.

личие от височной (латеральной) стороны. При оксигенотерапии недоношенных новорожденных и детей, родившихся с низкой массой тела, незрелые сосуды с височной стороны периферического отдела сетчатки могут спазмироваться, приводя к ишемии сетчатки дистальнее зоны констрикции (*ретинопатия недоношенных*, или *ретролентальная фиброплазия*). Ишемия сетчатки повышает экспрессию таких ангиогенных факторов, как VEGF, и усиливает ангиогенез [26]. Контракция периферических отделов неоваскулярной мембраны сетчатки может, в свою очередь, привести к смещению височной стороны сетчатки таким образом, что макула перемещается латерально. При выраженной контракции возможна отслойка сетчатки.

Серповидно-клеточная ретинопатия, васкулит сетчатки и лучевая ретинопатия

Серповидно-клеточную ретинопатию (у больных серповидно-клеточной анемией; *см.* главу 14) подразделяют на две формы: *непролиферативную* (интраретинальная ангиопатия) и *пролиферативную* (неоваскуляризация сетчатки). Общим исходом обеих форм заболевания является *окклюзия сосудов сетчатки* [27]. Низкое напряжение кислорода в крови, протекающей по сосудам периферических отделов сетчатки, приводит к серповидной деформации эритроцитов и окклюзии ими сосудов. При непролиферативной форме (у лиц с гемоглобином SS или гемоглобином SC) окклюзия сосудов может стать причиной преретинальных, интраретинальных и субретинальных кровоизлияний. После рассасывания кровоизлияний могут появиться разнообразные офтальмоскопические признаки и симптомы: *«розовое пятно»* (пятно цвета красной рыбы), *«радужные пятна»*, *«черная лучистость»*.

Организация преретинальных кровоизлияний может приводить к натяжению сетчатки и последующей ее отслойке. Окклюзия сосудов может усилить ангиогенез за счет повышения экспрессии VEGF и основного FGF [28]. Это обусловливает образование в периферических отделах сетчатки красноватых участков неоваскуляризации.

Неоваскуляризация также наблюдается при других заболеваниях, например при периферическом *васкулите сетчатки*, а также после лучевой терапии внутриглазных опухолей (*лучевая ретинопатия*). Общей особенностью данных состояний является повреждение сосудов сетчатки с появлением участков ишемии, что и приводит к усилению ангиогенеза и его осложнениям, а также к кровоизлияниям и натяжению сетчатки.

Окклюзия центральной артерии и вены сетчатки

Окклюзия центральной артерии сетчатки и ее ветвей возможна при многих заболеваниях, которые сопровождаются поражением сосудов. Так, при атеросклерозе просвет центральной артерии сетчатки может значительно сужаться, что предрасполагает к тромбозу. Эмболы центральной артерии сетчатки могут происходить из внутрисердечных тромбов или изъязвленных атеросклеротических бляшек сонных артерий. Фрагменты атеросклеротических бляшек иногда обнаруживают в просвете сосудов сетчатки (*бляшки Холленхорста*).

Полная окклюзия одной из ветвей центральной артерии может вызвать *сегментарный инфаркт сетчатки*. После внезапного прекращения кровотока в сетчатке развивается острый отек, что делает сетчатку оптически непрозрачной. При офтальмоскопии дно пораженного участка выглядит белым (а не красным или оранжевым) из-за того, что через непрозрачную сетчатку не видна сосудистая оболочка глаза.

При полной окклюзии центральной артерии возможен *диффузный инфаркт сетчатки*. После острой окклюзии сетчатка при офтальмоскопии выглядит относительно непрозрачной, поскольку в области центральной ямки и ямочки сетчатка в обычных условиях достаточно тонкая. Красно-оранжевая сосудистая оболочка глаза не только хорошо видна в этих участках, но и отчетливо выделяется на фоне помутневшей сетчатки (*симптом «вишневой косточки»*).

Этот же симптом наблюдается при редких болезнях накопления, например *болезни Тея–Сакса* и *болезни Ниманна–Пика*. При этих заболеваниях отмечаются некоторые особенности строения сетчатки. Слой ганглиозных клеток в области макулы, окружающий центральную ямку, достаточной толстый, однако в центре макулы (в области ямки) ганглиозные клетки отсутствуют. Таким образом, центральная ямка остается прозрачной и через нее хорошо видна подлежащая сосудистая оболочка глаза, окруженная ободком относительно непрозрачной сетчатки, что является результатом отложения аномальных продуктов обмена в ганглиозных клетках (рис. 29.22).

Окклюзия артерии сетчатки, как правило, возникает остро и редко сопровождается достаточно длительной ишемией сетчатки, чтобы увеличилась экспрессия ангиогенных факторов. В связи с этим окклюзия артерий сетчатки достаточно редко осложняется неоваскуляризацией как сетчатки, так и радужки.

Окклюзия вены сетчатки может возникать как на фоне ишемии, так и без нее [29]. При ишемической окклюзии вены сетчатки повышается экспрессия VEGF и других ангиогенных факторов, что приводит к неоваскуляризации сетчатки и поверхности диска зрительного нерва, а также неоваскуляризации радужки с развитием закрытоугольной глаукомы [30]. Неишемическая окклюзия вены сетчатки может осложняться кровоизлияниями, образованием экссудата и отеком макулы, однако редко сопровождается неоваскуляризацией сетчатки и радужки.

ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ

Возрастная макулярная дегенерация

Пожилой возраст является фактором риска развития возрастной макулярной дегенерации. Частота этого заболевания у лиц в возрасте 75 лет и старше составляет 8%. По мере увеличения продолжительности жизни возрастная макулярная дегенерация становится все более серьезной проблемой [31].

Предполагается, что в 71% наблюдений возрастная макулярная дегенерация является наследственным заболеванием, однако выяснение генетических факторов пока не влияет на тактику лечения [32]. Усилия исследователей в настоящее время сосредоточены на определении роли некоторых генов, особенно *CFH* (фактор H системы комплемента), в патогенезе возрастной

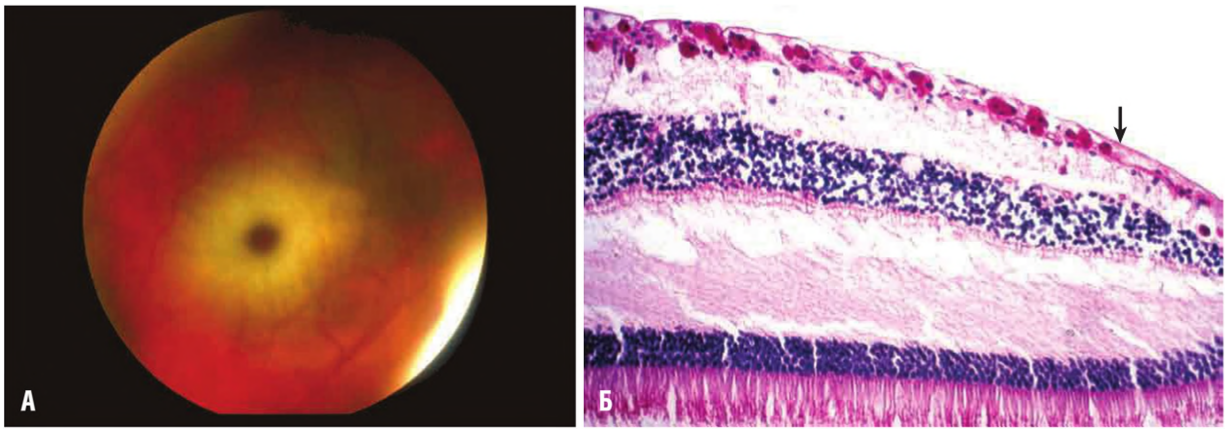


РИС. 29.22 Вишнево-красное пятно на сетчатке (симптом «вишневой косточки») при болезни Тея–Сакса. **(А)** Офтальмоскопия глазного дна. **(Б)** Микропрепарат макулы позволяет выявить накопления ганглиозида в ганглиозных клетках сетчатки (PAS-реакция). Ганглиозные клетки, содержащие ганглиозид и расположенные вне центральной ямки, снижают прозрачность сетчатки, через которую при офтальмоскопии красно-оранжевая сосудистая оболочка глаза не просвечивает, однако в области центральной ямки ганглиозные клетки отсутствуют (справа от *стрелки*), за счет чего при офтальмоскопии красно-оранжевая сосудистая оболочка глаза в этой зоне хорошо различима [предоставлено Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA — А; Armed Forces Institute of Pathology — Б].

макулярной дегенерации [33]. У лиц с генотипом *CFH* CC и со стажем курения как минимум 10 пачка-лет (т.е. выкуривающих не менее 20 сигарет в день в течение 10 последних лет) риск развития неоваскулярных форм возрастной макулярной дегенерации в 144 раза выше по сравнению с курящими менее интенсивно [34]. Для того чтобы разобраться в патогенезе возрастной макулярной дегенерации, важно понимать строение функциональной единицы сетчатки, состоящей из ПЭС, мембраны Бруха (включающей базальную мембрану эпителия) и самого внутреннего слоя сосудов сосудистой оболочки глаза — *сосудисто-капиллярной пластинки*. Повреждение любого из указанных компонентов нарушает работу фоторецепторов и ведет к потере зрения.

Возрастную макулярную дегенерацию подразделяют на *ненеоваскулярную* (*атрофическую*, или *сухую*) и *неоваскулярную* (*экссудативную*, или *влажную*). Ненеоваскулярная возрастная макулярная дегенерация офтальмоскопически проявляется в виде диффузных или очаговых отложений в мембране Бруха (*друз*) и атрофией ПЭС в виде «географических» пятен. У ≈ 10–20% лиц с ненеоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией формируются неоваскулярные мембраны, а потеря зрения более выражена.

Неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза характеризуется появлением новообразованных сосудов, предположительно происходящих из сосудисто-капиллярной пластинки и прорастающих под ПЭС через мембрану Бруха (рис. 29.23). Неоваскулярная мембрана также может прорастать сквозь слой ПЭС и располагаться прямо под нейросенсорной сетчаткой. Проницаемость сосудов такой мембраны может увеличиваться, а образующийся экссудат — организовываться с образованием рубцов в области макулы. В редких случаях кровотечение из сосудов неоваскулярной мембраны приводит к формированию ограниченных кровоизлияний, которые при клиническом исследовании

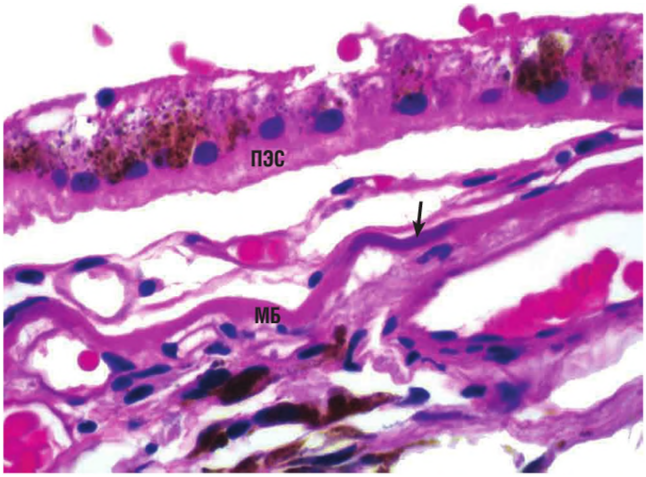


РИС. 29.23 Возрастная макулярная дегенерация. Неоваскулярная мембрана расположена между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и мембраной Бруха (МБ). *Стрелкой* указан очаговый кальцификат мембраны Бруха.

могут быть ошибочно приняты за новообразования, а также к диффузным кровоизлияниям в стекловидное тело. В настоящее время в качестве дополнительного метода лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации используют инъекции антагонистов VEGF в стекловидное тело пораженного глаза [35].

Неоваскулярные мембраны сосудистой оболочки глаза могут возникать при заболеваниях, не связанных с возрастом, например при патологической миопии после травматического разрыва мембраны Бруха (*пятна Фукса*), при ангиоидных полосах сетчатки или иммунном ответе на системный гистоплазмоз (*синдром глазного гистоплазмоза*).

Пигментный ретинит

Устаревший и не совсем удачный термин «пигментный ретинит» используют для обозначения группы наследственных заболеваний сетчатки, которые, как полагали ранее, имели воспалительную природу. Заболевания этой группы наблюдаются относительно часто: 1 : 3600. Они могут наследоваться по рецессивному и сцепленному с Х-хромосомой, аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

Возраст манифестации коррелирует с типом наследования. Аутосомно-доминантный пигментный ретинит чаще наблюдается у пожилых людей. Пигментный ретинит может быть одним из компонентов синдромов, например при *болезни Рефсума*, или развиваться изолированно (*несистемный пигментный ретинит*). Пигментный ретинит выявляют с помощью электроретинографии.

Пигментный ретинит ассоциируется с мутациями генов, отвечающих за функции как фоторецепторов, так и ПЭС: (1) генов, регулирующих зрительный каскад и зрительный цикл; (2) структурных генов (транспанинов); (3) факторов транскрипции; (4) генов, которые регулируют катаболические процессы в сетчатке; (5) генов, регулирующих метаболизм митохондрий [36]. Обычно палочки и колбочки подвергаются апоптозу в разном соотношении. Потеря преимущественно палочек может приводить к ранней *гемералопии* (*«куриной слепоте»*) и сужению полей зрения. В случае потери колбочек может страдать центральное зрение. Клинически атрофия сетчатки сопровождается спазмом ее сосудов и атрофией диска зрительного нерва (*«восковая бледность» диска зрительного нерва*), а также накоплением пигмента сетчатки вокруг сосудов (отсюда название заболевания).

РЕТИНИТ

Возбудители инфекционного ретинита многочисленны. Так, например, грибы рода *Candida* могут попадать в сетчатку гематогенным путем, особенно при несоблюдении техники внутривенных инъекций или в случае системной кандидемии, связанной с другими причинами. Гематогенная диссеминация возбудителя в сетчатку обычно приводит к развитию множественных абсцессов. Как указывалось ранее, цитомегаловирусный ретинит — серьезное заболевание глаз у

иммунокомпрометированных пациентов, особенно у лиц со СПИДом.

ОПУХОЛИ СЕТЧАТКИ

Ретинобластома

Ретинобластома — самая частая первичная внутриглазная опухоль у детей. Молекулярная генетика этой опухоли подробно описана в главе 7. Термин «ретинобластома» отражает развитие опухоли из примитивных клеток сетчатки, способных дифференцироваться как в нервные клетки, так и в клетки глии, однако в настоящее время установлено, что ретинобластома происходит из нервных клеток. Следует еще раз упомянуть, что в ≈ 40% случаев ретинобластома развивается у лиц с наследственной мутацией одного из аллелей гена *RB* клеток зародышевой линии. Такие ретинобластомы не только бывают двухсторонними, но и могут сопровождаться пинеалобластомой (трехсторонней ретинобластомой), ухудшающей прогноз заболевания [37].

Морфология. Морфологическая картина *наследственной* и *спорадической ретинобластом* идентична. Опухоль может содержать как недифференцированные, так и дифференцированные элементы. Первые представляют собой скопления мелких округлых клеток с гиперхромными ядрами. В высокодифференцированных опухолях выявляются розетки Флекснера–Винтерштейнера и похожие на цветы клетки, отражающие дифференцировку фоторецепторов. Однако необходимо отметить, что степень дифференцировки опухоли не влияет на прогноз заболевания. Живые опухолевые клетки, окружающие сосуды опухоли, а также зоны некроза в бессосудистых участках опухоли (рис. 29.24) указывают на то, что ретинобластома очень зависит от адекватного кровоснабжения. Также для опухоли характерно наличие фокусов дистрофического обызвествления.

Для сохранения зрения и удаления опухоли многие специалисты в настоящее время пытаются использовать химиотерапию. По завершении курса химиотерапии (после уменьшения объема опухоли) опухоль можно разрушить лазером или методом криопексии. Ретинобластома обычно метастазирует в головной и костный мозг и иногда в легкие. Прогноз значительно ухудшается при распространении опухоли за пределы глаза и ее инвазии в зрительный нерв, а также в сосудистую оболочку глаза. Описан особый вариант ретинобластомы — *ретиноцитома*, или *ретинома*, — считающийся предраковым поражением [38]. Наличие ретинобластомы в одном глазу и ретиноцитомы в другом — типичный признак наследственной ретинобластомы.

Лимфома сетчатки

Первичная лимфома сетчатки аналогична первичной крупноклеточной лимфоме головного мозга. Первичная лимфома сетчатки поражает два ее слоя, происходящих из ткани головного мозга: нейросенсорную сетчатку и ПЭС. Подлежащая сосудистая оболочка глаза обычно содержит цитологически доброкачественные лимфоидные инфильтраты. Первичная лимфома сетчатки чаще развивается у лиц старшего возраста и клинически может напоминать увеит. Диагностика заболевания основана на выявлении опухолевых клеток в аспирате стекловидного тела [39].

Зрительный нерв

Зрительный нерв является чувствительным проводящим путем ЦНС и окружен оболочками головного мозга. Вокруг зрительного нерва циркулирует спин-

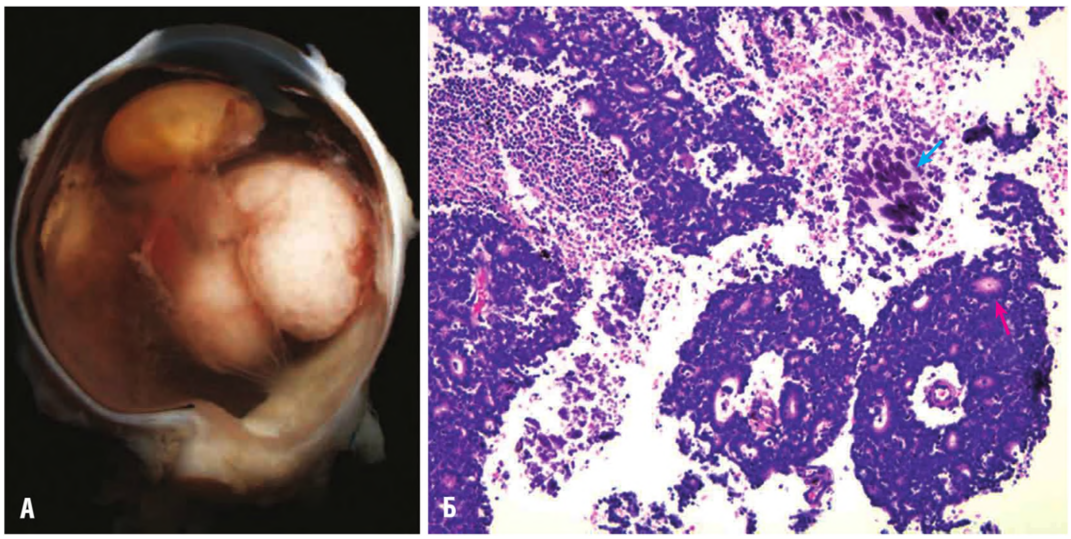


РИС. 29.24 Ретинобластома. **(А)** Макропрепарат ретинобластомы. **(Б)** Клетки опухоли сконцентрированы вокруг сосудов, а на удалении от них определяются участки некроза. В участках некроза также отмечаются очаги дистрофического обызвествления (*голубая стрелка*). Розетки Флекснера–Винтерштейнера — характерный признак опухоли (одна из таких розеток указана *красной стрелкой*).

номозговая жидкость. Заболевания зрительного нерва аналогичны болезням головного мозга. Самые частые первичные опухоли зрительного нерва — *глиома* (обычно это *пилоидная астроцитома*) и *менингиома*.

ПЕРЕДНЯЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Между нарушением мозгового кровообращения и состоянием, известным в офтальмологии как *передняя ишемическая оптическая нейропатия*, есть очень большое сходство [40].

В клинической практике термином «передняя ишемическая оптическая нейропатия» обозначают широкий спектр повреждений зрительного нерва — от его ишемии до инфаркта. Преходящее частичное нарушение притока крови к зрительному нерву может провоцировать эпизоды преходящей потери зрения, тогда как полное прекращение притока крови может привести к инфаркту зрительного нерва (как сегментарному, так и тотальному).

Сегментарный инфаркт зрительного нерва может быть окружен зоной относительной ишемии. Функция нерва в таких плохо кровоснабжаемых, но еще не погибших участках может восстанавливаться. При инфаркте зрительного нерва потеря зрения необратима, поскольку зрительный нерв не способен регенерировать.

Нарушение притока крови к зрительному нерву может быть связано с воспалением сосудов, участвующих в его кровоснабжении (*артериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия*), или с их эмболией или тромбозом (*неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия*). Двухсторонний тотальный инфаркт зрительных нервов, приводящий к полной слепоте, описан при височном артериите, что обусловливает необходимость безотлагательного лечения данного заболевания большими дозами кортикостероидов.

РИС. 29.25 Зрительный нерв при передней ишемической оптической нейропатии и отеке диска зрительного нерва. **(А)** В острой фазе передней ишемической оптической нейропатии зрительный нерв может отекать, однако диск остается относительно бледным из-за сниженной перфузии. **(Б)** При отеке, возникающем вторично вслед за повышением внутричерепного давления, диск зрительного нерва отечен и гиперемирован. **(В)** В норме мембрана Бруха переходит в нейросенсорную сетчатку (*острия стрелок*), о чем свидетельствует наличие расположенных в несколько слоев ядер (*стрелки*). Однако при отеке диска зрительного нерва сетчатка смещается латерально. Этим объясняется размытие краев диска зрительного нерва при офтальмоскопии [предоставлено Dr. Sohan S. Hayreh, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA — А, Б; Armed Forces Institute of Pathology — В].

ОТЕК ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Отек диска зрительного нерва может развиться как осложнение при сдавлении нерва (например, при первичной опухоли) или в случае повышения давления спинномозговой жидкости, окружающей нерв.

Повышенное давление спинномозговой жидкости вокруг зрительного нерва приводит к венозному застою в диске и нарушает аксональный транспорт, что вызывает отек диска зрительного нерва (*застойный диск*). В этом случае отек обычно двухсторонний (за исключением ситуаций, когда у пациента уже есть односторонняя атрофия зрительного нерва). Острый отек диска зрительного нерва, вызванный повышенным внутричерепным давлением, обычно не сопровождается потерей зрения. При офтальмоскопии видно, что диск зрительного нерва отечен и гиперемирован. При застойном диске, вторичном при внутричерепной гипертензии, зрительный нерв может оставаться полнокровным в течение длительного времени.

В относительно острой фазе передней ишемической оптической нейропатии диск зрительного нерва выглядит отечным и бледным из-за сниженной перфузии нерва (рис. 29.25).

ГЛАУКОМАТОЗНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Как было описано ранее, у большинства лиц, страдающих глаукомой, внутриглазное давление повышено. Однако существует немногочисленная группа пациентов, у которых изменения полей зрения и зрительного нерва, характерные для глаукомы, происходят на фоне нормального внутриглазного давления (*нормотензивная глаукома*). И напротив, у некоторых лиц с повышенным в течение долгого времени внутриглазным давлением никогда не происходит изменений полей зрения или экскавации диска зрительного нерва. Становится ясно, что каким бы ни был механизм повреждения ганглиозных клеток, аксоны которых и формируют зрительный нерв, основную роль в развитии глаукоматозного повреждения зрительного нерва играет восприимчивость нейронов к повышенному внутриглазному давлению.

Интересно, что мутации гена оптиневрина, наблюдаемые у лиц с нормотензивной глаукомой, отсутствуют у лиц с первичной открытоугольной глаукомой, при которой внутриглазное давление повышено постоянно [41]. Таким образом, усилия исследователей в настоящее время направлены на разгадку механизмов, с помощью которых аксоны нейронов зрительного нерва защищаются от повреждения [42].

Морфология. Характерными признаками глаукоматозного повреждения зрительного нерва являются диффузное исчезновение ганглиозных клеток и утолщение слоя нервных волокон сетчатки (рис. 29.26), что выявляют при когерентной оптической томографии. При выраженном повреждении отмечаются и экскавация диска зрительного нерва, и его атрофия — сочетание, уникальное для глаукомы. Повышение внутриглазного давления у грудничков и детей раннего возраста может вести к диффузному увеличению глазного яблока (*бульбофтальм*, или *«бычий глаз»*) или увеличению роговицы (*мегалокорнеа*). *Инфантильная глаукома* ассоциируется с несколькими мутациями генов, однако механизм, приводящий к развитию глаукомы, до сих пор не ясен. Когда глазное яблоко прекращает свой рост, состояние постоянно повышенного внутриглазного давления может привести к образованию *стафиломы* (выпячивание истонченной роговицы или склеры).

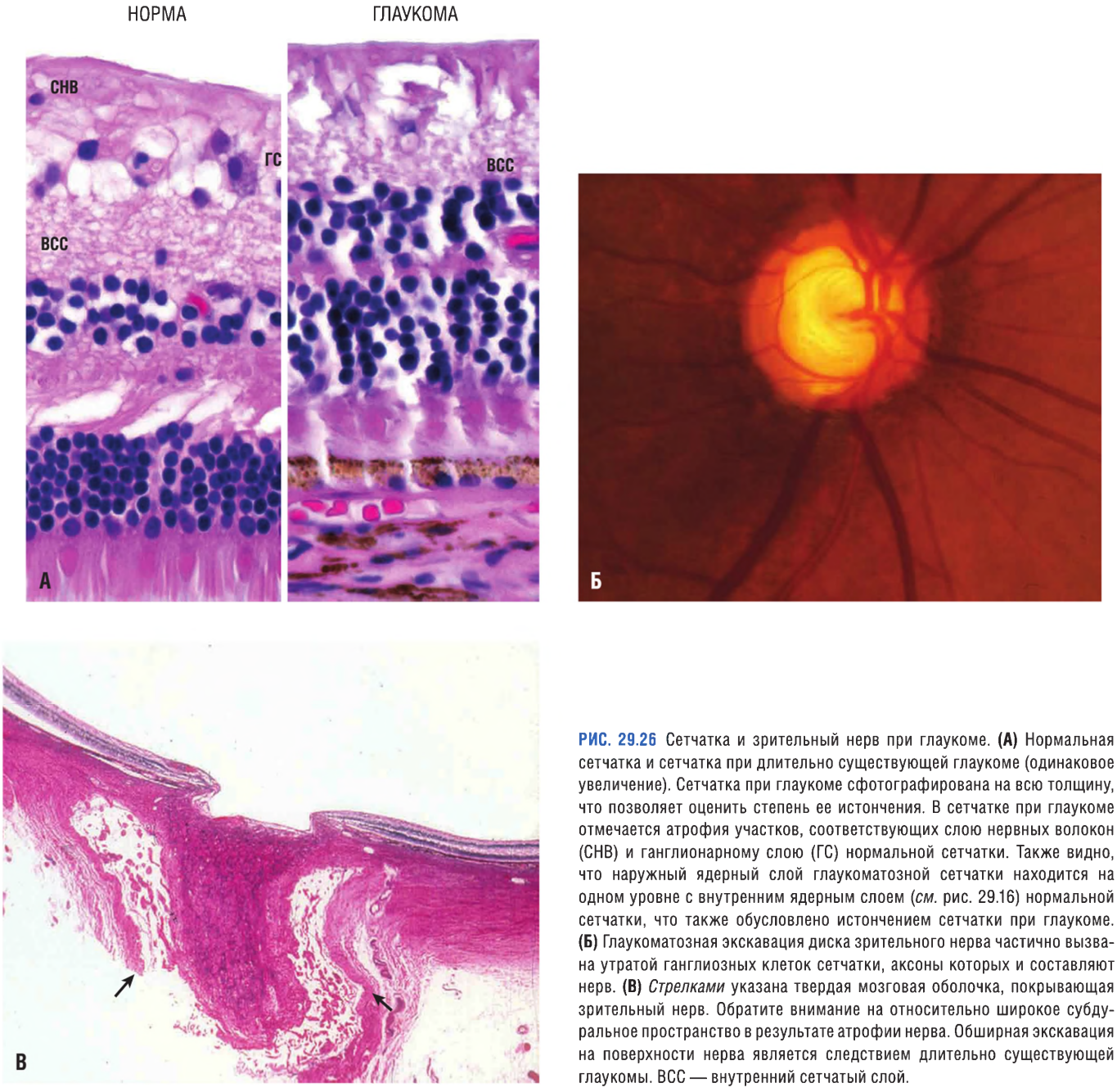


РИС. 29.26 Сетчатка и зрительный нерв при глаукоме. **(А)** Нормальная сетчатка и сетчатка при длительно существующей глаукоме (одинаковое увеличение). Сетчатка при глаукоме сфотографирована на всю толщину, что позволяет оценить степень ее истончения. В сетчатке при глаукоме отмечается атрофия участков, соответствующих слою нервных волокон (СНВ) и ганглионарному слою (ГС) нормальной сетчатки. Также видно, что наружный ядерный слой глаукоматозной сетчатки находится на одном уровне с внутренним ядерным слоем (*см.* рис. 29.16) нормальной сетчатки, что также обусловлено истончением сетчатки при глаукоме. **(Б)** Глаукоматозная экскавация диска зрительного нерва частично вызвана утратой ганглиозных клеток сетчатки, аксоны которых и составляют нерв. **(В)** *Стрелками* указана твердая мозговая оболочка, покрывающая зрительный нерв. Обратите внимание на относительно широкое субдуральное пространство в результате атрофии нерва. Обширная экскавация на поверхности нерва является следствием длительно существующей глаукомы. ВСС — внутренний сетчатый слой.

ДРУГИЕ ВИДЫ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Нейропатии зрительного нерва могут иметь наследственную природу (например, *наследственная оптическая нейропатия Лебера*) или развиваться вторично в ответ на дефицит некоторых питательных веществ (например, *табачно-алкогольная амблиопия*) либо под действием токсинов, например метанола. При дегенерации волокон зрительного нерва происходит значительное ухудшение зрения, в т.ч. центрального, которое нарушается в большей степени, если дегенерация нервных волокон начинается с макулы.

Предрасположенность молодых людей к наследственной оптической нейропатии Лебера объясняется тем, что заболевание связано с мутациями митохондриальных генов (*см.* главу 5). Возможно, эти мутации повышают восприимчивость генома к повреждающим факторам окружающей среды, которые служат своеобразным триггером дегенерации зрительного нерва [43]. Поскольку нормальное функционирование нейронов зависит от аксонального транспорта митохондрий, дисфункция последних приводит к разным неврологическим заболеваниям, в т.ч. к оптической нейропатии [44].

НЕВРИТ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Многие не связанные между собой заболевания исторически объединены общим названием — *неврит зрительного нерва*. Этот термин свидетельствует о наличии воспаления нерва и не отражает конкретные патофизиологические изменения. В клинической практике термин «неврит зрительного нерва» часто используют для описания потери зрения, возникающей вторично в результате демиелинизации зрительного нерва. Одной из самых важных причин неврита зрительного нерва является рассеянный склероз (*см.* главу 28). Неврит зрительного нерва может быть самым первым симптомом этого заболевания. 10-летний риск развития рассеянного склероза после первого приступа неврита зрительного нерва увеличивается, если у пациента при МРТ обнаруживают сопутствующие поражения головного мозга. Однако даже при выявлении таких поражений риск прогрессирования рассеянного склероза составляет всего 40% [45]. У лиц, перенесших единственный эпизод демиелинизации зрительного нерва, зрение может полностью восстановиться, а рассеянный склероз так и не развиться.

Глазное яблоко

Травмы, внутриглазное воспаление, хроническая отслойка сетчатки и многие другие заболевания могут приводить к уменьшению размера глазного яблока и дезорганизации его внутренних структур — *атрофии глазного яблока* (*фтизису*). Это терминальная стадия болезни глазного яблока. При врожденном малом размере глазного яблока — *микрофтальмии* — его внутренние структуры обычно не изменены.

Для атрофии глазного яблока характерны наличие экссудата или крови между ресничным телом и склерой, а также между сосудистой оболочкой глаза и склерой (*цилиохориоидальный выпот*); наличие мембраны, простирающейся от одного края ресничного тела до другого через все глазное яблоко (*циклитическая мембрана*); хроническая отслойка сетчатки; атрофия зрительного нерва; наличие внутриглазных оссификатов, которые, как полагают, возникают в результате *костной метаплазии* ПЭС; утолщение склеры, особенно в ее задних отделах. Цилиохориоидальный выпот обычно связан со снижением внутриглазного давления. Нормальное давление мышц глазного яблока в этих условиях может придавать ему квадратную, а не округлую форму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Friend SH et al.: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 323:643, 1986.
2. Hatton MP, Rubin PA: The pathophysiology of thyroid-associated ophthalmopathy. Ophthalmol Clin North Am 15:113, 2002.
3. Ahmed M et al.: Diagnosis of limited ophthalmic Wegener granulomatosis: distinctive pathologic features with ANCA test confirmation. Int Ophthalmol 28:35, 2008.
4. Song A et al.: Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. Ophthal Plast Reconstr Surg 24:194, 2008.
5. Rose AS et al.: Hepatic, ocular and cutaneous sarcoidosis. Clin Chest Med 29:509, 2008.
6. Scott IU et al.: Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. Ophthalmology 109:542, 2002.
7. Folberg R et al.: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. Ophthalmology 96:436, 1989.
8. Jakobiec FA et al.: Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. Ophthalmology 96:147, 1989.
9. Vincent AL et al.: Inherited corneal disease: the evolving molecular, genetic and imaging revolution. Clin Experiment Ophthalmol 33:303, 2005.
10. Wiggs JL: Genetic etiologies of glaucoma. Arch Ophthalmol 125:30, 2007.
11. Holland GN: AIDS and ophthalmology: the first quarter century. Am J Ophthalmol 145:397, 2008.
12. Zamir E et al.: Massive mycobacterial choroiditis during highly active antiretroviral therapy: another immune-recovery uveitis? Ophthalmology 109:2144, 2002.
13. Vrabec TR: Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. Surv Ophthalmol 49:131, 2004.
14. Chu DS, Foster CS: Sympathetic ophthalmia. Int Ophthalmol Clin 42:179, 2002.
15. Singh AD, Topham A: Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. Ophthalmology 110:956, 2003.
16. Singh AD, Topham A: Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973–1997. Ophthalmology 110:962, 2003.
17. Seddon JM et al.: A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. Arch Ophthalmol 101:1894, 1983.
18. Folberg R et al.: Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and its adnexa. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol 34:114, 2003.
19. Kilic E et al.: Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:3703, 2006.
20. Clarijs R et al.: Presence of a fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary human uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 43:912, 2002.

21. Maniotis AJ et al.: Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. Am J Pathol 155:739, 1999.
22. Folberg R, Maniotis AJ: Vasculogenic mimicry. APMIS 112:508, 2004.
23. Frank RN: Diabetic retinopathy. N Engl J Med 350:48, 2004.
24. Pe'er J et al.: Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. Lab Invest 72:638, 1995.
25. Tolentino MJ et al.: Pathologic features of vascular endothelial growth factor–induced retinopathy in the nonhuman primate. Am J Ophthalmol 133:373, 2002.
26. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 10:133, 2007.
27. Emerson GG, Lutty GA: Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 19:957, 2005.
28. Mohan JS et al.: The angiopoietin/Tie-2 system in proliferative sickle retinopathy: relation to vascular endothelial growth factor, its soluble receptor Flt-1 and von Willebrand factor, and to the effects of laser treatment. Br J Ophthalmol 89:815, 2005.
29. Berker N, Batman C: Surgical treatment of central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 86:245, 2008.
30. Funk M et al.: Intraocular Concentrations of Growth Factors and Cytokines in Retinal Vein Occlusion and the Effect of Therapy with Bevacizumab. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008 Epub.
31. Klein R et al.: Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 114:253, 2007.
32. Scholl HP et al.: An update on the genetics of age-related macular degeneration. Mol Vis 13:196, 2007.
33. Maller J et al.: Common variation in three genes, including a noncoding variant in *CFH*, strongly influences risk of age-related macular degeneration. Nat Genet 38:1055, 2006.
34. DeAngelis MM et al.: Cigarette smoking, *CFH*, *APOE*, *ELOVL4*, and risk of neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 125:49, 2007.
35. Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. N Engl J Med 358:2606, 2008.
36. Daiger SP et al.: Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 125:151, 2007.
37. Balmer A et al.: Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 25:5341, 2006.
38. Sampieri K et al.: Genomic differences between retinoma and retinoblastoma. Acta Oncol 47:1483, 2008.
39. Choi JY et al.: Primary intraocular lymphoma: a review. Semin Ophthalmol 21:125, 2006.
40. Hayreh SS: Ischemic optic neuropathy. Prog Retin Eye Res, 2008 Epub.
41. Wiggs JL et al.: Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 121:1181, 2003.
42. Levin LA: Neuroprotection and regeneration in glaucoma. Ophthalmol Clin North Am 18:585, 2005.
43. Yen MY et al.: Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. Prog Retin Eye Res 25:381, 2006.
44. Mayorov VI et al.: Mitochondrial oxidative phosphorylation in autosomal dominant optic atrophy. BMC Biochem 9:22, 2008.
45. Beck RW et al.: High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol 121:944, 2003.

Предметный указатель

В алфавитном порядке английского языка

2-нафтиламин, рак мочевого пузыря 1111
21-гидроксилаза, дефицит 1301, 1302

A
α-клетки
  опухоли 1295
  поджелудочной железы 1276, 1277
α-метил-коэнзим А-рацемаза, карцинома предстательной железы 1130, 1132
α-синуклеин 1422, 1449, 1483–1485
Аβ-белок, болезнь Альцгеймера 1479, 1480

B
β-*катенина* ген, эндометриоидная карцинома 1169
β-клетки 1276, 1277
  дисфункция при сахарном диабете типа II 1283
  механизмы разрушения при сахарном диабете типа I 1281
  опухоли *см.* Инсулинома
  функции, генетические нарушения 1284

C
Chlamydia trachomatis 1143
  трахома 1515
c-KIT, семинома 1121
Cornea guttata 1519
С-клетки 1250
  гиперплазия, медуллярная карцинома щитовидной железы 1269, 1270
С-пептид 1278

D
δ-клетки 1276, 1277
  опухоль 1295
D1-клетки 1276

E
Е-кадгерин, инвазивная дольковая карцинома 1229

F
FGF-7, доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1128
FGFR3 1326, 1365
Fms-подобная тирозинкиназа 1 растворимая, преэклампсия 1197
Fogo selvagem 1345, 1346

G
Gardnerella vaginalis 1143
GLUT-2 1278, 1279
GSTP1, рак предстательной железы 1130
GWAS, рак молочной железы 1220
G-белок
  мутации в аденоме гипофиза 1242, 1243
  сигнальный путь при эндокринных опухолях 1242, 1243

H
Hb_{A1C} 1285
HELLP-синдром 1196–1198
HER2/Neu, рак молочной железы 1227, 1228, 1232

I
IgE-зависимая крапивница 1339
IgE-независимая крапивница 1339

L
L-допа, болезнь Паркинсона 1483

M
Malassezia furfur 1356
MELAS 1492
Mycoplasma hominis 1143

N
N-ацетил-аспартат, болезнь Канавана 1491

P
PI3K/AKT сигнальный путь
  меланома 1325
  фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265
PP-клетки 1276

R
RET-PTC белок гибридный, папиллярная карцинома щитовидной железы 1265, 1266

S
Schistosoma haematobium, рак мочевого пузыря 1111
Spina bifida 1444
Staphylococcus aureus
  гнойный остеомиелит 1376
  импетиго 1354
Status marmoratus 1447
SUR1 1279

T
T_3 1250, 1251
T_4 1250, 1251
Т-клеточная лимфома кожи 1336, 1337
T_H1-клетки, рассеянный склероз 1473
T_H17-клетки
  рассеянный склероз 1473
  ревматоидный артрит 1394
Treponema pallidum, инфекция костей скелета 1377
Treponema pertenue, инфекция костей скелета 1377

U
Ureaplasma urealyticum 1143

V
Varicella zoster вирус
  полинейропатия 1421
  энцефалит 1465, 1466
Vasa nervorum 1394

W
WNT/β-катенина сигнальный путь, гомеостаз кости 1361

Z
Zellballen, феохромоцитома 1308

В алфавитном порядке русского языка

А
Аборт самопроизвольный 1192, 1193
Абсцесс
  Броди 1376
  головного мозга 1462
  микроабсцессы
    Манро 1343
    Потрие 1337
  субареолярный рецидивирующий 1210
  субпериостальный 1376
  тубоовариальный 1144
  эпидуральный 1462
Аваскулярный некроз 1375, 1376
Агирия 1445
Адамантиноматозная краниофарингиома 1249, 1250
Аденогипофиз 1240
Аденоз молочной железы 1211, 1212
  склерозирующий 1212, 1213
Аденозин-фосфорибозилтрансфераза, подагра 1400
Аденокарцинома
  влагалища светлоклеточная 1151
  маточной трубы 1177
  мочевого пузыря 1110
  предстательной железы 1129–1135
    градация и стадирование 1132, 1133
    клинические признаки 1133–1135
    метастазы 1131
    морфология 1131, 1132
    протоковая 1135
    распространенность 1129
    этиология и патогенез 1129–1131
  шейки матки 1157, 1158
  эндометриоидная 1170, 1171, 1179, 1184, 1185
  яичника светлоклеточная 1185
Аденома
  альдостеронпродуцирующая 1300
  гипофиза 1242–1247
    атипичная 1245
    генетические нарушения 1242, 1243
    гонадотропная 1242, 1247
    инвазивная 1244
    классификация 1242
    клинические признаки 1245
    кортикотропная 1242, 1246, 1247, 1296
    лактотропная 1242, 1245, 1246
    маммосоматотропная 1242, 1246
    микроаденома и макроаденома 1242
    морфология 1244, 1245
    нефункционирующая 1242, 1244, 1247
    соматотропная 1242, 1246
    тиреотропная 1242, 1247
    функционирующая 1242
    эпидемиология 1242
  из клеток Гюртле 1263, 1273
  из клеток, секретирующих гормон роста 1242, 1246
  из клеток, секретирующих тиреотропный гормон 1242, 1247
  коры надпочечников 1306, 1307
    гиперальдостеронизм 1299, 1300
    синдром Кушинга 1297–1299
  лактационная 1211, 1212
  лактотропная 1242, 1245
  нефрогенная 1107
  оксифильная 1263, 1273
  паращитовидных желез 1272, 1273
  продуцирующая фолликулостимулирующий гормон 1242, 1247
  сальных желез 1328, 1329
  соматотропная 1242, 1246
  щитовидной железы 1262–1264
    фолликулярная 1262–1264, 1267, 1268
Аденоматозная опухоль
  маточных труб 1177
  паратестикулярная 1119
Аденомиоз 1166
Аденосаркома эндометрия 1174
Аденофиброма эндометриоидная 1184
Адипокин, инсулинорезистентность 1283
Адреналит
  аутоиммунный 1304, 1305
  туберкулезный 1305
Адреногенитальный синдром 1300–1302
Адренокортикальная карцинома 1307
  гиперальдостеронизм 1299
  синдром Кушинга 1297–1299
Адренокортикотропный гормон
  аденома из клеток, секретирующих 1242, 1246, 1247, 1296
  эктопическая секреция 1296
Адренолейкодистрофия 1305, 1423, 1491
Акантоз 1318
  черный 1326, 1327
    сахарный диабет 1284, 1285
Акантолиз 1318
Акантолитический пемфигоид 1345–1348
  морфология 1347
  патогенез 1347, 1348
  пузырчатка
    вегетирующая 1345
    вульгарная 1345–1347
    обыкновенная 1345–1347
    паранеопластическая 1347, 1348
    пластинчатая 1345–1347
    эритематозная 1346
Акне *см.* Угревая сыпь
Акральная лентигинозная меланома 1319, 1323
Акромегалия 1246
Акрохордон 1327
Аксиллярная долька молочной железы добавочная 1207
Аксональная реакция 1440
Аксонопатия 1417
Аксоны
  дегенерация 1417, 1418
  диффузное повреждение 1449
  нервные окончания в коже, взаимодействие 1317
Активирующий пролиферацию пероксисом рецептор γ, инсулинорезистентность 1283
Активная бляшка, рассеянный склероз 1473, 1474

Актинический кератоз 1329, 1330
Актинический хейлит 1329
Алкогольная зависимость, токсическое влияние на центральную нервную систему 1494
Алкогольная мозжечковая дегенерация 1494
Аллергический контактный дерматит 1340, 1341
Альвеолярная мягкотканная саркома, генетическая основа 1406
Альвеолярная рабдомиосаркома 1410, 1411
Альдостерона подавления тест 1300
Альдостеронпродуцирующая аденома 1300
Альцгеймера астроциты типа II 1441
Алюминий, отложения, почечная остеодистрофия 1374
Амебиаз головного мозга 1470
Амилоид, накопление в костях 1374
Амилоидная ангиопатия церебральная 1457, 1458, 1479
Амилоидная полинейропатия семейная 1422, 1423
Амилоидный белок-предшественник, болезнь Альцгеймера 1458, 1477, 1479, 1480
Амилоидный центр сенильной бляшки, болезнь Альцгеймера 1477
Амилоидоз островков Лангерганса 1286, 1287
Амины ароматические, карцинома мочевого пузыря 1111
Амиотрофический склероз боковой 1488, 1489
Ампутационная неврома 1426
Анальгетики, рак мочевого пузыря 1111
Анапластическая астроцитома 1495, 1496
Анапластическая карцинома щитовидной железы 1265, 1269
Анапластическая менингиома 1504
Анапластическая олигодендроглиома 1498, 1499
Анапластическая семинома 1122
Ангиит центральной нервной системы первичный 1454
Ангиогенные факторы, преэклампсия 1197
Ангиодисгенетическая некротизирующая миелопатия 1460
Ангиома головного мозга венозная 1460
Ангионевротический отек 1339
Ангиопатия амилоидная церебральная 1457, 1458, 1479
Ангиосаркома молочной железы 1235
Андробластома 1191
Андрогены, рак предстательной железы 1129
Аневризма мешковидная 1458–1460
Аневризмальная киста кости 1389
Анкилозирующий спондилоартрит 1397
Ановуляторный цикл 1162
Аномалия
  врожденная
    влагалища 1151
    молочной железы 1207
    мочевого пузыря 1104, 1105
    мочеточника 1102
    полового члена 1114
    центральной нервной системы 1444–1446
      задней черепной ямки 1446
      нервной трубки 1444
      переднего мозга 1444–1446
      сирингомиелия и гидромиелия 1446
    щитовидной железы 1270
    яичка 1116, 1117
  Денди–Уокера 1446
Антиангиогенные факторы, преэклампсия 1197
Антиген
  буллезного пемфигоида 1348, 1349
  простатический специфический 1134
Антидиуретический гормон 1241
  синдром избыточной секреции 1249
Антимикросомальные аутоантитела 1253
Антитела к антициклическому цитруллинированному белку, ревматоидный артрит 1395
Антитиреоглобулиновые аутоантитела 1253, 1255
Антитиреоидпероксидазные аутоантитела 1253, 1255
Анэнцефалия 1444
Аортосимпатические параганглии 1307
Апельсиновой корки вид 1225
Апокриновая карцинома 1328, 1329
Апокриновая киста молочной железы 1211, 1212
Аполипопротеин Е, болезнь Альцгеймера 1480
Арахноидит хронический адгезивный 1461
Арилсульфатаза А, дефицит 1490
Аринэнцефалия 1445
Ароматические амины, карцинома мочевого пузыря 1111
Артериит Гюбнера 1463
Артериовенозная мальформация 1460
Артериолосклероз, сахарный диабет
  гиалиновый 1288
  почечный 1289
Артериолы, склерозирование, артериальная гипертензия 1456
Артериопатия аутосомно-доминантная церебральная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией 1457, 1458
Артрит 1391–1403
  анкилозирующий спондилоартрит 1397
  ассоциированный с энтеритом 1397
  бактериальный 1398
  болезнь Лайма 1398
  вирусный 1398, 1399
  инфекционный 1398, 1399
  остеоартрит 1391, 1392
  отложение кристаллов
    пирофосфата кальция 1402, 1403
    солей 1399–1403
  подагрический 1399–1402
    клинические признаки 1402
    морфология 1400–1402
    патогенез 1399–1401
  псориатический 1397, 1398
  реактивный 1397
  ревматоидный 1393–1396
    артритогенный антиген 1394
    аутоиммунная реакция 1394
    генетическая предрасположенность 1394
    клинические признаки 1395
    морфология 1393
    патогенез 1394
    эпидемиология 1393
    ювенильный 1396
  серонегативные спондилоартропатии 1397
  синдром Рейтера 1397
  тофусный 1400, 1401
  туберкулезный 1398
  ювенильный идиопатический 1396, 1397
  ювенильный ревматоидный 1396
Артрогрипоз 1431
Асептический менингит 1461, 1462
Аспергиллез, центральная нервная система 1468
Астроглиоз 1441
Астроцит 1441
  Альцгеймера типа II 1441
  гемистоцитарный 1441
  реакции на повреждение 1441
Астроцитома 1495–1498
  анапластическая 1495, 1496
  гемистоцитарная 1496
  диффузная 1495–1497
  инфильтрирующая 1495–1497
  пилоцитарная 1497, 1498
  плеоморфная ксантоастроцитома 1498
Атаксия
  спиноцеребеллярная 1487, 1488
  Фридрейха 1487
Атаксия-телеангиэктазия 1487, 1488
  мутантный ген 1487, 1488
Атеросклероз
  инфаркт головного мозга 1454
  почечный, сахарный диабет 1289
  сахарный диабет 1286
Атипическая дольковая гиперплазия 1214

Атипическая протоковая гиперплазия 1214
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль 1502
Атрофическая группировка 1419
Атрофия
  бульбоспинальная 1489
  глазного яблока 1536
  денервационная 1418, 1427
  коры головного мозга, болезнь Альцгеймера 1477
  коры надпочечников 1297
  лобарная 1481, 1482
  множественная системная 1485
  мышечная прогрессирующая, боковой амиотрофический склероз 1489
  мышечная спинальная 1426, 1489
  мышечных волокон 1417, 1418
  мышц нижних конечностей 1422
  оливопонтоцеребеллярная 1485
  панфасцикулярная 1427
Аутоантитела
  антимикросомальные 1253
  антитиреоглобулиновые 1253, 1255
  антитиреоидпероксидазные 1253, 1255
Аутоиммунная реакция, ревматоидный артрит 1394, 1395
Аутоиммунный адреналит 1304, 1305
Аутоиммунный гипопаратиреоз 1275
Аутоиммунный гипотиреоз 1253, 1254
Аутоиммунный полиэндокринный синдром
  тип 1 1275, 1304
  тип 2 1305
Аутоиммунный регуляторный ген 1275, 1303, 1304
Аутоиммунный энцефаломиелит экспериментальный 1473
Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз 1275
Ахондрогенез II 1364
Ахондроплазия 1364, 1365
Ацетилхолина рецептор, миастения гравис 1436, 1437

Б

Базалоидная карцинома вульвы 1146–1149
Базальная мембрана
  канальцев почек, утолщение, сахарный диабет 1288, 1289
  капилляров клубочков, утолщение, сахарный диабет 1288
Базально-клеточная карцинома
  век 1514
  вульвы 1149
  кожи 1331–1334
Базально-клеточный невус 1332, 1333
Базальные ганглии, нейродегенеративные заболевания 1483–1486
  болезнь Паркинсона 1483, 1484
  болезнь Хантингтона 1485, 1486
  деменция с тельцами Леви 1484
  множественная системная атрофия 1485
  паркинсонизм 1483
Бактериальный артрит 1398
Бактериальный вагиноз 1143
Бактериальный менингит острый гнойный 1461
Бактериальный менингоэнцефалит хронический 1463, 1464
Баланопостит 1114
Барорецептор 1241
Бартолиновая железа, киста 1145
Бацилла *Calmette–Guerin*, рак мочевого пузыря 1112
Белок
  Aβ, болезнь Альцгеймера 1477–1480
  EZH-2, рак предстательной железы 1130
  RET-PTC гибридный, папиллярная карцинома щитовидной железы 1265, 1266
  SMO, синдром невоидной базально-клеточной карциномы 1333, 1334
  ариловый гидрокарбонатный рецептор, аденома гипофиза 1243, 1244
  паратиреоидный гормонсвязывающий 1271
    гиперпаратиреоз 1274
  предшественник амилоидный, болезнь Альцгеймера 1458, 1477, 1479, 1480
  прионный 1471
  саркогликанового комплекса, дистрофия мышц плечевого пояса 1429
  тау
    болезнь Альцгеймера 1476–1478, 1480
    кортикобазальная дегенерация 1482
    фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом 1481
  тирозинфосфатаза-22 1255
    ревматоидный артрит 1394
    сахарный диабет типа I 1281
  цитруллинированный, ревматоидный артрит 1394, 1395
Беременность
  лютеома 1192
  многоплодная 1194, 1195
  молочные железы 1207
  патология 1192–1202
    гестационная трофобластическая болезнь 1198–1202
    плаценты
      анатомия 1192–1194
      имплантация 1195
      инфекционные поражения 1195, 1196
      при многоплодной беременности 1194, 1195
    поздних сроков 1194–1198
    преэклампсия и эклампсия 1196–1198
    пузырный занос 1198–1200
      инвазивный 1200
    ранних сроков 1192–1194
    самопроизвольный аборт 1192, 1193
    трофобластическая опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
    хориокарцинома 1200, 1201
    эктопическая беременность 1193, 1194
  рак молочной железы 1217
  тека-лютеиновая гиперплазия 1178
  эктопическая 1193, 1194
  яичниковая 1192
Бешенство 1466
Биопсия сторожевого лимфатического узла, рак молочной железы 1231
Блефарит 1514
Бляшка 1318
  активная, рассеянный склероз 1473, 1474
  диффузная, болезнь Альцгеймера 1477, 1478
  желтая 1448, 1449
  куру 1472
  неактивная, рассеянный склероз 1473–1475
  нейритная, болезнь Альцгеймера 1477, 1478
  сенильная, болезнь Альцгеймера 1477, 1478
  Холленхорста 1531
Бовеноидный папулез 1115, 1353
Болезнь *см. также* Заболевание
  Аддисона 1303–1306
  Александера 1441, 1491, 1492
  Альберс–Шенберга 1366–1369
  Альперса 1493
  Альцгеймера 1476–1481
    клинические признаки 1481
    молекулярная генетика и патогенез 1479–1481
    морфология 1477–1479
    семейная 1480
    эпидемиология 1476, 1477
  Баттена 1490
  Бисвангера 1457
  Боуэна
    вульвы 1147–1149
    полового члена 1115
  Вебера–Кристиана 1353
  Верднига–Гоффмана 1427
  Галла 1254
  Герстмана–Штреусслера–Шейнкера 1470
  гестационная 1198–1202 *см. также* Патология беременности и плаценты
    опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
    пузырный занос 1198–1200

инвазивный 1200
хориокарцинома 1200, 1201
Гиппеля–Линдау 1508, 1509
феохромоцитома 1309
Грейвса 1258–1260
клинические признаки 1258, 1259
морфология 1259
офтальмопатия 1252, 1258, 1259, 1513
патогенез 1258, 1259
эпидемиология 1258
Девика 1475
Зуска 1210
Канавана 1491
Киммелстила–Уилсона 1289
костей
генетика 1363, 1364
гиперпаратиреоз 1372, 1373
дисфункция остеокластов 1370–1372
коллаген 1364–1366
метастатическая 1389
мукополисахаридоз 1366
нарушение
внеклеточных структурных белков 1364–1367
метаболических путей 1366–1368
механизмов трансдукции сигналов и дефицит гормонов 1364, 1365
минерального обмена 1372–1374
фолдинга и деградация макромолекул 1366
ядерных белков и факторов транскрипции 1364, 1365
несовершенный остеогенез 1364–1366
опухоли и опухолевидные образования 1378–1390
аневризмальная киста 1389
гемопоэтические 1378
генетика 1378
гигантоклеточные 1388, 1389
классификация 1378
клинические признаки 1378
метастатические 1389, 1390
нейроэктодермальные 1378
примитивные 1387, 1388
неясного гистогенеза 1378
нотохордальные 1378
остеогенные 1378–1381
остеоид-остеома и остеобластома 1379
остеома 1379
остеосаркома 1379–1381
саркома Юинга 1387, 1388
фиброзные и фиброзно-костные 1378, 1385–1387
неоссифицирующая фиброма 1385, 1386
фиброзная дисплазия 1385–1387
фиброзный кортикальный дефект 1385, 1386
фибросаркома 1387
хондрогенные 1378, 1381–1385
остеохондрома 1381, 1382
хондробластома 1383
хондрома 1382, 1383
хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
хондросаркома 1384, 1385
эпидемиология 1378
остеомиелит 1376, 1377
гнойный 1376
туберкулезный 1377
остеонекроз 1375, 1376
остеопетроз 1366–1368
остеопороз 1368–1370
Педжета 1370–1372
перелом 1374, 1375
почечная остеодистрофия 1373, 1374
рахит и остеомаляция 1372
сифилис 1377
уменьшение костной массы 1368–1370
Краббе 1490, 1491
Крейтцфельда–Якоба 1470–1472
новый вариант 1471, 1472
Куфа 1490
Кушинга 1247, 1296
Лайма, центральная нервная система 1464
Лермитта–Дюкло 1507
Мачадо–Джозефа 1487
мраморная 1366–1369
накопления нейрональная 1489, 1490
нижнего мотонейрона у детей 1426, 1427
Ниманна–Пика, симптом «вишневой косточки» 1531
окислительного фосфорилирования 1432–1434
Оллье 1382, 1383
Ормонда 1104
Паркинсона 1483, 1484
Педжета
вульвы 1150
костей 1370–1372
соска 1223, 1224
Пейрони 1113, 1408
Пелицеуса–Мерцбахера 1491
Пика 1481, 1482
Потта 1377
прионная 1470–1472
Реклингхаузена 1373
Рефсума 1423, 1532
суставов дегенеративная 1391, 1392
Тея–Сакса 1480
симптом «вишневой косточки» 1531
Фуа–Алажуанина 1460
Хансена, полинейропатия 1421
Хантингтона 1485, 1486
Херста *см.* Энцефаломиелит, геморрагический некротизирующий острый
хрупких костей 1365–1368
центрального стержня 1432
Шарко–Мари–Тута 1422–1424
Штрюмпеля–Мари 1397
Бородавка 1353, 1354
венерическая 1146, 1147, 1353
вульгарная 1353
генитальная 1146, 1353
ладонная 1353
плоская 1353
подошвенная 1353
Бородавчатая карцинома вульвы 1147–1149
Боррелиоз 1464
Боумена мембрана 1517
Брахиальная плексопатия 1425
Брахидактилия, тип С 1364
Брахиомерные параганглии 1307
Брунна гнезда 1106
Булла 1318
Буллезная кератопатия 1518
псевдофакичная 1519
Буллезный дерматоз 1345–1351
воспалительный 1345–1349
герпетиформный дерматит 1346, 1348, 1350
пемфигоид
акантолитический 1345–1348
буллезный 1345, 1346, 1348, 1349
невоспалительный 1349–1351
буллезный эпидермолиз 1346, 1349, 1350
порфирия 1351
Буллезный пемфигоид 1345, 1346, 1348, 1349
антиген 1348, 1349
Буллезный эпидермолиз 1346, 1349, 1350
пограничный 1349, 1350
Бульбарная конъюнктива 1514, 1515
Бульбарный паралич прогрессирующий, боковой амиотрофический склероз 1489
Бульбоспинальная атрофия 1489
Бульбофтальм 1535

В

Вагинит 1143
Вагиноз бактериальный 1143
Вазогенный отек 1442
Вазопрессин 1241
Вакуолизация 1318
Валлеровская дегенерация 1417, 1418
Варикоцеле 1125
Васкулит
инфекционный, инфаркт головного мозга 1454
ревматоидный 1393
сетчатки 1530
Васкулогенная мимикрия 1524

Везикоуретеральный рефлюкс 1105
Везикула 1318
Веко 1514, 1515
  опухоль 1514, 1515
  функциональная анатомия 1514
Венерическая бородавка 1146, 1147, 1353
Венозные ангиомы головного мозга 1460
Вены
  мостиковые, субдуральная гематома 1450
  сетчатки, окклюзия 1531
Веретеноклеточный и эпителиоидный невус 1320
Веррукозная карцинома
  вульвы 1149
  полового члена 1116
Веррукозная эпидермальная гиперплазия 1354, 1355
Верхний свод конъюнктивы 1514
Веснушки 1319
Виллит острый некротизирующий 1195
Випома 1295
Вирус
  varicella zoster
    полинейропатия 1421
    энцефалит 1465, 1466
  иммунодефицита человека
    асептический менингит 1467
    вовлеченность центральной нервной системы 1467
    деменция 1467
    энцефалит 1467
  папилломы человека
    бородавка 1353
    вакцина 1159, 1160
    интраэпителиальная неоплазия вульвы 1147, 1148
    карцинома шейки матки 1153–1156
    определение ДНК 1160
    остроконечная кондилома полового члена 1114
    плоскоклеточная карцинома кожи 1330
      полового члена 1115
  простого герпеса
    инфекция нижних отделов половых путей 1142, 1143
    энцефалит 1464, 1465
Вирусный артрит 1398, 1399
Вирусный менингит 1461, 1462
Вирусный менингоэнцефалит 1464–1468
Височно-тенториальное вклинение головного мозга 1443
Витамин, дефицит
  B_1
    влияние на центральную нервную систему 1493
    периферическая нейропатия 1425
  B_{12} 1493
Витреоретинопатия пролиферативная 1527
Вклинение
  височно-тенториальное 1443
  миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие 1443
  поясной извилины под край серпа мозга 1443
Влагалище 1151, 1152
  аденоз 1151
  анатомия 1140, 1141
  интраэпителиальная неоплазия 1151, 1152
  плоскоклеточная карцинома 1151, 1152
  предраковые поражения и злокачественные опухоли 1151, 1152
  развитие 1140, 1141
    аномалии 1151
  разделение перегородкой 1151
  светлоклеточная аденокарцинома 1151
  удвоение 1151
  эмбриональная рабдомиосаркома 1152
Влагалищная оболочка яичка, заболевания 1125
Влагалищная трихомонада 1143
Влагалищная часть шейки матки 1140
Внутренний слой сетчатки
  сетчатый 1526
  ядерный 1526
Внутренняя пограничная мембрана сетчатки 1526
Внутримембранное окостенение 1363
Внутримозговое кровоизлияние 1446, 1457, 1458
Внутрипротоковая папиллома молочной железы 1213
Внутрисосудистая лимфома 1503
Внутричерепное давление, повышение 1442
Внутричерепное кровоизлияние 1457–1460
  паренхиматозное 1446, 1449, 1457, 1458
  сосудистые мальформации 1460
  субарахноидальное, разрыв мешковидной аневризмы 1458, 1459
Водянистая влага 1520
Водянка роговицы 1518, 1519
Возрастная макулярная дегенерация сетчатки 1512, 1531, 1532
Волдырь 1318, 1337
Волокна
  мишени 1418
  нервные немиелинизированные 1416
  Розенталя 1441
Волосяная киста 1327
Волосяной фолликул 1316, 1317
  устье 1344
Ворсины хориона 1192, 1193
Воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия
  острая 1420
  хроническая 1421
Воспалительная карцинома молочной железы 1225, 1232
Воспалительная миопатия 1434
Воспалительная нейропатия 1420
Воспалительные заболевания
  инсулинорезистентность 1283
  маточных труб 1176
  молочной железы 1209
    жировой некроз 1210
    лимфоцитарная мастопатия 1211
    мастит
      гранулематозный 1211
      острый 1209
      перидуктальный 1210
    эктазия протоков 1210
  мочевого пузыря 1105, 1106
  мочеточников 1103
  полового члена 1114
  предстательной железы 1126
  уретры 1113
  шейки матки 1152
  эндометрий и миометрий 1164
  яичка и придатка яичка 1117, 1118
Воспалительный дерматоз
  острый 1339–1342
    крапивница 1339
    мультиформная эритема 1341, 1342
    экзематозный дерматит 1340, 1341
  хронический 1342–1345
    плоский лишай 1344
    псориаз 1342, 1343
    себорейный дерматит 1343
Врожденная гиперплазия коры надпочечников 1300–1302
Врожденная нейропатия 1421–1424
Врожденная фибросаркома, генетическая основа 1406
Врожденное нарушение метаболизма, миопатия 1431–1434
Врожденные аномалии
  влагалища 1151
  молочной железы 1207
  мочевого пузыря 1104, 1105
  мочеточника 1102
  полового члена 1114
  центральной нервной системы 1444–1446
    задней черепной ямки 1446
    нервной трубки 1444
    переднего мозга 1444–1446
    сирингомиелия и гидромиелия 1446
  щитовидной железы 1270
  яичка 1116, 1117
Врожденные миопатии 1431–1434
Врожденные мышечные дистрофии 1430

Врожденный меланоз глазного яблока 1517
Врожденный невус 1320
Вульва 1145–1150
  болезнь Педжета 1150
  доброкачественное экзофитное поражение 1146, 1147
  железистое новообразование 1149, 1150
  злокачественная меланома 1150
  интраэпителиальная неоплазия 1147–1149
  карцинома 1146–1149
  киста бартолиновой железы 1145
  лейкоплакия 1145
  лихеноидный зудящий дерматит 1145, 1146
  неопухолевая патология кожи 1145, 1146
  ороговевающая плоскоклеточная карцинома 1147, 1149
  остроконечная кондилома 1146, 1147
  папиллярная гидраденома 1149, 1150
  плоскоклеточная гиперплазия 1145, 1146
  плоскоклеточное новообразование 1146–1149
  склерозирующий лихен 1145, 1146
Выкидыш 1192
Выпот цилиохориоидальный 1536

Г

Галактозилцерамидаза, дефицит 1490
Галакторея 1208
Галактоцереброзид-β-галактозидаза, дефицит 1490
Галоневус 1320
Гамартома
  кортикальные туберсы, туберозный склероз 1508
  молочной железы 1235
Ганглий
  базальный, нейродегенеративные заболевания 1483–1486
    болезнь Паркинсона 1483, 1484
    болезнь Хантингтона 1485, 1486
    деменция с тельцами Леви 1484
    множественная системная атрофия 1485
    паркинсонизм 1483
  сухожильный 1403
Ганглиоглиома 1500, 1501
Ганглионарный слой в сетчатке 1526
Ганглионеврома, множественная эндокринная неоплазия типа 2B 1312
Ганглиоцитома диспластическая 1507
Гангрена нижних конечностей вследствие сахарного диабета 1288
Гартнера проток, киста 1140, 1151
Гастринома
  множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
  поджелудочной железы 1294
Гемангиобластома, болезнь Гиппеля–Линдау 1508, 1509
Гематома
  субдуральная 1449–1451
  эпидуральная 1449, 1450
Гематоцеле 1125
Гемистоцитарный астроцит 1441
Гемоглобин гликозилированный 1285
Геморрагический цистит 1105
Ген
  ABCC8 1284
  AIP, аденома гипофиза 1243, 1244
  AIRE 1275, 1303, 1304
  ALD 1491
  ANKH, отложение кристаллов пирофосфата кальция 1402
  ASIP, меланома 1325
  ATM 1487, 1488
  β-*катенина*, эндометриоидная карцинома 1169
  BRAF
    карцинома яичника 1181
    меланома 1325
    меланоцитарный невус 1320
    папиллярная карцинома щитовидной железы 1264, 1265, 1267
  BRCA1, рак
    молочной железы 1217, 1218, 1228
    яичника 1181
  BRCA2, рак
    молочной железы 1217, 1218
    предстательной железы 1130
    яичника 1181
  CA2, остеопетроз 1367
  CASR
    гиперпаратиреоз 1272
    гипопаратиреоз 1275
  CD25, сахарный диабет типа I 1281
  CDK4, диспластический невус 1322
  CDKN1B, аденома гипофиза 1244
  CDKN2A
    диспластический невус 1322
    меланома 1325
  CFH, макулярная дегенерация 1531
  CHEK2, рак молочной железы 1219, 1220
  CLCN7, остеопетроз 1367
  COL1A1, выбухающая дерматофибросаркома 1335
  COL7A1, буллезный эпидермолиз 1349
  CTLA4
    сахарный диабет типа I 1281
    тиреоидит Хашимото 1255
  CYP11B1 1299
  CYP11B2 1299
  CYP21A1 1301, 1302
  CYP21A2 1301, 1302
  DMD, мышечная дистрофия, сцепленная с X-хромосомой 1427, 1429
  EGFR, глиобластома 1497
  ETS
    аденокарцинома предстательной железы 1130
    саркома Юинга 1388
  EXT1, остеохондрома 1381, 1382
  EXT2, остеохондрома 1381, 1382
  FGFR3 1326, 1365
  FOXE1 1253
  GCK 1284
  GNAS
    аденома гипофиза 1243, 1244
    фиброзная дисплазия 1386
  INK4a, остеосаркома 1380
  IPF1, сахарный диабет 1284
  KCNJ11 1284
  KRAS, карцинома
    эндометрия 1169, 1170
    яичника 1181, 1183
  MAPT 1480
  MC1R, меланома 1324
  MEN1
    аденома гипофиза 1244
    гиперпаратиреоз 1272
    множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
  MYOC, глаукома 1521
  NF1 1507, 1508
  NF2 1508
  NRAS
    меланома 1325
    меланоцитарный невус 1320
  NTRK1, папиллярная карцинома щитовидной железы 1264, 1265
  p14/ARF, меланома 1325
  p16/INK4a, меланома 1325
  p53
    остеосаркома 1380
    плоскоклеточная карцинома кожи 1331
    рак молочной железы 1219, 1220
    синдром невоидной базально-клеточной карциномы 1334
  p57/KIP2, пузырный занос 1199
  PAX8 1253
    фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265
  PCA3, рак предстательной железы 1130
  PDX1, сахарный диабет 1284
  PIK3CA, карцинома
    щитовидной железы фолликулярная 1265
    эндометрия 1169, 1170
  PIT-1 1248
  POU1F1 1248
  PPARG
    сахарный диабет 1285
    фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265
  PRKAR1A, аденома гипофиза 1244
  PRNP, прионные болезни 1471
  PTCH, синдром невоидной базально-клеточной карциномы 1332, 1334

PTEN
гиперплазия эндометрия 1167
карцинома эндометрия 1169
меланома 1325
эндометриоидная карцинома 1184
PTPN22 1255
ревматоидный артрит 1394
сахарный диабет типа I 1281
RAS
меланома 1325
меланоцитарный невус 1320
фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265
Rb
остеосаркома 1380
ретинобластома 1533
RET
гиперпаратиреоз 1272
медуллярная карцинома щитовидной железы 1265
множественная эндокринная неоплазия типа 2 1312
SDHB, феохромоцитома 1308, 1309
SHH, синдром невоидной базально-клеточной карциномы 1333, 1334
SMN1, спинальная мышечная атрофия 1427
SMN2, спинальная мышечная атрофия 1427
Sonic Hedgehog, синдром невоидной базально-клеточной карциномы 1333, 1334
SQSTM1, болезнь Педжета 1371
TCIRG1, остеопетроз 1367
TPO 1253
TSC1 1333, 1508
TSC2 1333, 1508
TSHR 1253
TTF-2 1253
TYR, меланома 1325
URAT1, подагра 1399
VHL 1508, 1509
атаксии-телеангиэктазии мутантный 1487, 1488
белка тирозинфосфатаза-22 1255
ревматоидный артрит 1394
сахарный диабет типа I 1281
глюкокиназы 1284
гомеобокса
мутации 1363
рост и развитие костей 1363
кодирующий тромбоцитарный фактор роста β, дерматофибросаркома выбухающая 1335
паркин 1484
предрасположенности, рак молочной железы 1218–1220
протеинкиназы A регуляторной субъединицы 1α, аденома гипофиза 1244
профиль экспрессии, рак молочной железы 1227, 1228, 1233
рецептора
1 нейротропного тирозинкиназного, папиллярная карцинома щитовидной железы 1264, 1265
кальцийраспознающего гиперпаратиреоз 1272
гипопаратиреоз 1275
тиреотропного гормона 1253
эпидермального фактора роста, глиобластома 1497
тиреоидной пероксидазы 1253
транспортера уратов типа 1, подагра 1399
фактора H системы комплемента, макулярная дегенерация 1531
циклина D1, инверсия при аденоме паращитовидных желез 1272
Генитальная бородавка *см.* Венерическая бородавка
Генитальный герпес 1142
Геномный импринтинг 1199
Герминативно-клеточная неоплазия интратубулярная 1120
Герминогенная опухоль
головного мозга 1503
яичка 1119–1125
желточного мешка 1122, 1123
классификация и патогенез 1120
клинические признаки 1120
несеминомная 1120
семинома 1121
сперматоцитная 1122
смешанная 1124
тератома 1123
факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность 1119
хориокарцинома 1123
эмбриональная карцинома 1122
яичников 1179, 1180, 1186–1189
дисгерминома 1188
желточного мешка 1188, 1189
смешанная 1189
тератома 1187, 1188
хориокарцинома 1189
эмбриональная карцинома 1189
эндодермального синуса 1188, 1189
Герминома шишковидной железы 1313
Герпес
генитальный 1142
опоясывающий 1421
Герпетический кератит 1518
Герпетический энцефалит 1464, 1465
Гестационная трофобластическая болезнь 1198–1202
пузырный занос 1198–1200
инвазивный 1200
трофобластическая опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
хориокарцинома 1200, 1201
Гестационные болезни *см.* Патология беременности и плаценты
Гестационный сахарный диабет 1284
Гетероплазмия 1492
Гетеротопии нейрональные 1445
Гиалиновые изменения Крука 1297
Гиалиновый артериолосклероз, сахарный диабет 1288
Гиалиновый хрящ 1391
Гигантизм 1246
Гигантоклеточная опухоль костей 1388, 1389
сухожильного влагалища 1403
теносиновиальная 1403, 1404
Гигантские клетки многоядерные, энцефалит, вызванный вирусом иммунодефицита человека 1467
Гигрома 1403
Гидатиды Морганьи 1177
Гидраденома вульвы папиллярная 1149, 1150
Гидроксиапатит кальция 1360
Гидромиелия 1446
Гидронефроз 1103
Гидропическая дистрофия 1318
Гидросальпинкс 1144
Гидроуретер 1103
Гидроцеле 1125
Гидроцефалия 1442
посттравматическая 1451
Гинекомастия 1236
Гиперальдостеронизм
вторичный 1299
идиопатический 1299
на фоне опухоли коры надпочечников 1299
первичный 1299
подавление глюкокортикостероидами синтеза адренокортикотропного гормона 1299
Гипергликемия
внутриклеточная 1286
наследственная мягкая тощаковая 1284
неврологические осложнения 1494
Гипергранулез 1318
Гиперинсулинизм 1293, 1294
Гиперкальциемия 1271
злокачественная опухоль 1271
наследственная гипокальциурическая 1272
причины 1274
частота 1271
Гиперкератоз 1318
Гиперкортицизм 1296–1299
клинические признаки 1297–1299
морфология 1297, 1298
патогенез 1247, 1296, 1297
Гиперосмолярная некетоновая кома 1290, 1292
Гиперпаратиреоз 1271–1275
бессимптомный 1273, 1274
бурые опухоли 1273
вторичный 1274
клинические признаки 1273, 1274

множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
морфология 1272, 1273
первичный 1271–1274
почечная недостаточность 1373
почечная остеодистрофия 1372, 1373
причины 1272
симптоматический 1274
третичный 1275
эпидемиология 1272
Гиперпирексия 1431
Гиперпituитаризм 1242–1247
Гиперплазия
С-клеточная, медуллярная карцинома щитовидной железы 1269, 1270
вульвы плоскоклеточная 1145
дольковая атипическая 1214
коры надпочечников
врожденная 1300–1302
гиперальдостеронизм 1300
синдром Кушинга 1297
лактотропная 1246
меланоцитов лентигинозная 1322
молочной железы стромальная псевдоангиоматозная 1235
паращитовидных желез 1272
множественная эндокринная неоплазия типа 2А 1312
предстательной железы 1127–1129
протоковая атипическая 1213, 1214
тека-лютеиновая во время беременности 1178
эпидермальная веррукозная 1354, 1355
эпидермальная папилломатозная 1353, 1354
Гиперпролактинемия 1246
Гипертекоз стромальный 1177, 1178
Гипертензивная энцефалопатия 1456
Гипертензия артериальная
гиперальдостеронизм 1299
злокачественная 1527
патология сетчатки глаза 1527, 1528
поражение головного мозга 1456
сахарный диабет 1291
феохромоцитома 1308, 1310
Гипертермия злокачественная 1431
Гипертиреоз 1251–1253
апатический 1252
Гипертрофическая нейропатия 1424
Гипертрофия
мышечных волокон 1420
средней доли предстательной железы 1128
Гиперурикемия, подагра 1399
Гиперфосфатемия, почечная недостаточность 1373
Гиперфункция коры надпочечников 1295–1302
адреногенитальный синдром 1300–1302
гиперальдостеронизм 1299, 1300
первичный 1299
гиперкортицизм 1296–1299
Гипоадренализм 1306
Гипогликемия, неврологические последствия 1493
Гипокальциемическая тетания 1275
Гипокальциемия 1275
почечная недостаточность 1373
Гипокальциурическая гиперкальциемия наследственная 1272
Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, подагра 1399, 1400
Гипоксическая энцефалопатия диффузная 1452, 1453
Гипоксия церебральная 1451
Гипопаратиреоз 1275
аутоиммунный 1275
аутосомно-доминантный 1275
наследственный изолированный 1275
Гипопион 1518
Гипопituитаризм 1241, 1247, 1248
Гипоплазия надпочечников врожденная 1303, 1305
Гипоспадия 1114
Гипоталамус, супраселлярная опухоль 1249, 1250
Гипотиреоз 1253, 1254
аутоиммунный 1253, 1254
врожденный 1253
вторичный 1253, 1254
зобный 1260
кретинизм 1254
микседема 1254
первичный 1253
приобретенный 1253
причины 1253
центральный 1253, 1254
эпидемиология 1253
Гипофиз 1240–1250
аденома 1242–1247
атипичная 1245
генетические нарушения 1242, 1243
гонадотропная 1242, 1247
инвазивная 1244
классификация 1242
клинические признаки 1245
кортикотропная 1242, 1246, 1247, 1296
лактотропная 1242, 1245, 1246
маммосоматотропная 1242, 1246
микроаденома и макроаденома 1242
морфология 1244, 1245
нефункционирующая 1242, 1244, 1247
соматотропная 1242, 1246
тиреотропная 1242, 1247
функционирующая 1242
эпидемиология 1242
анатомия 1240
апоплексия 1242, 1245, 1247
заболевания 1241–1250
аденома гипофиза и гипопituитаризм 1242–1247
атипичная 1245
генетические нарушения 1242, 1243
гонадотропная 1242, 1247
инвазивная 1244
классификация 1242
клинические признаки 1245
кортикотропная 1242, 1246, 1247, 1296
лактотропная 1242, 1245, 1246
маммосоматотропная 1242, 1246
микроаденома и макроаденома 1242
морфология 1244, 1245
нефункционирующая 1242, 1244, 1247
соматотропная 1242, 1246
тиреотропная 1242, 1247
функционирующая 1242
эпидемиология 1242
гипопituитаризм 1241, 1247
задняя доля гипофиза 1249
несахарный диабет 1249
синдром избыточной секреции антидиуретического гормона 1249
карцинома 1247
клинические признаки 1241
множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
супраселлярная опухоль гипоталамуса 1249
задняя доля 1240, 1241, 1249
передняя доля 1240
Гипофизарный нанизм 1248
Гипохондрогенез 1364
Гипохондроплазия 1364
Гистиоцитома фиброзная 1334–1336, 1410
доброкачественная 1334, 1335, 1409
злокачественная 1410
Главные клетки 1271
Гладкие мышцы, опухоль 1411
лейомиома 1411
лейомиосаркома 1411
Глаз 1511–1536
анатомия 1512
веко 1514, 1515
опухоль 1514, 1515
функциональная анатомия 1514
глазница 1512–1514
воспалительная псевдоопухоль 1513
гранулематоз Вегенера 1513
идиопатическое воспаление 1513, 1514
миозит 1513
мукормикоз 1513
опухоль 1514
офтальмопатия тиреоидная 1513
функциональная анатомия и проптоз 1512, 1513

целлюлит 1513
глазное яблоко
атрофия 1536
врожденный меланоз 1517
микрофтальмия 1536
задняя камера 1512, 1520
задняя синехия 1522
зрительный нерв 1512, 1533–1536
глаукоматозное повреждение 1534, 1535
неврит 1536
оптическая нейропатия
наследственная Лебера 1536
передняя ишемическая 1534
отек диска 1534
конъюнктива 1515–1517
опухоль 1516, 1517
птеригий и пингвекула 1515
рубцы 1515
функциональная анатомия 1512, 1514, 1515
круговая мышца 1514
передний сегмент 1520–1523
глаукома 1521, 1522
катаракта 1520, 1521
функциональная анатомия 1520
эндофтальмит и панофтальмит 1522, 1523
поражения при сахарном диабете 1287, 1289, 1292, 1293
поясок 1512
роговица 1517–1520
дегенеративные и дистрофические заболевания 1518–1520
кератит и язвы 1518
функциональная анатомия 1512, 1517, 1518, 1520
сетчатка и стекловидное тело 1524–1533
возрастная макулярная дегенерация 1512, 1531, 1532
опухоль 1533
отслойка 1526, 1527
ретинит 1532
пигментный 1532
сосудистые заболевания 1527–1531
васкулит сетчатки 1530
гипертензия 1527, 1528
окклюзия центральной артерии и вены сетчатки 1531
ретинопатия
диабетическая 1528–1530
лучевая 1530
недоношенных 1529, 1530
серповидно-клеточная 1530
функциональная анатомия 1512, 1524–1526
склера 1512, 1517
сосудистая оболочка 1512, 1523
опухоль 1523, 1524
увеит 1523, 1524
целлюлит 1513
Глазодвигательные нарушения, паранеопластический синдром 1505
Глаукома 1521, 1522
закрытоугольная 1521
вторичная 1522
первичная 1520, 1521
инфантильная 1519
клетки-тени 1521
меланомалитическая 1521
неоваскулярная 1520, 1522, 1529, 1530
нормальное или низкое внутриглазное давление 1521, 1534, 1535
открытоугольная 1521
вторичная 1521
первичная 1521
сахарный диабет 1293, 1530
стрии Хааба 1519
эксфолиативная 1521
Глаукомные пятна 1522
Глиальная гамартия 1508
Глиальные клетки, реакция на повреждение 1441, 1442
Глиальные цитоплазматические включения 1442
Глиальный нейротрофический фактор, множественная эндокринная неоплазия типа 2А 1312
Глиальный фибриллярный кислый белок 1441
болезнь Александера 1492
Гликозилированный гемоглобин 1285
Глиобластома 1495–1497
вторичная 1497
первичная 1497
Глиоз 1441
Бергмана 1494
Глиома 1495–1500
астроцитома 1495–1498
гипоталамуса супраселлярная 1249
олигодендроглиома 1498, 1499
ствол мозга 1498
эпендимома 1499, 1500
Глиоматоз головного мозга 1497
Гломерулосклероз
внутрикапиллярный 1289
диффузный мезангия, сахарный диабет 1288, 1289
узелковый, сахарный диабет 1289
Гломерулярные тельца в глиобластоме 1497
Глюкагон
гомеостаз глюкозы 1278
продукция 1276, 1277
Глюкагонома 1295
Глюкоза
гомеостаз 1278–1280
кровь 1276–1279
нейротоксичность 1286, 1287
Глюкокортикостероиды 1295, 1296
Гнезда Брунна 1106
Гнездные скопления клеток, феохромоцитома 1308
Гнойный менингит 1461
Гнойный остеомиелит 1376
Головной мозг
абсцесс 1462
атрофия коры, болезнь Альцгеймера 1477
глиоматоз 1497
дислокация 1443, 1444
опухоль 1495–1509
астроцитома 1495–1498
атипичная тератоидно-рабдоидная 1502
герминогенная 1503
глиома 1495–1500
медуллобластома 1501, 1502
менингиома 1503–1505
метастатическая 1505
нейрональная 1500, 1501
нейрофиброма 1506, 1507
низкодифференцированная 1501, 1502
оболочек периферических нервов 1505–1507
паренхимы 1502, 1503
шишковидной железы 1503
первичная лимфома 1502
синдромы
наследственные 1507–1509
паранеопластические 1505
шваннома 1506
эпендимома 1499, 1500
эпидемиология 1495
отек 1442
смерть 1452
сотрясение 1447
травматические повреждения 1447–1451
аксонов диффузные 1449
в области нанесения удара 1448
в перинатальном периоде 1446, 1447
разрыв 1448
паренхимы 1448, 1449
перелом костей черепа 1447
по типу противоудара 1448
последствия 1451
сосудов 1449
сотрясение 1447
ушиб 1448
Гонадобластома
яичка 1125
яичника 1192
Гонадотропная аденома 1242, 1247
Гонадотропные клетки 1241
Гонококковая инфекция, воспалительные заболевания малого таза 1144, 1145
Гонококковый уретрит 1113
Гонорея 1117
Горб бизона, синдром Кушинга 1298
Гормоны
адренокортикотропный
аденома из клеток, секретирующих 1242, 1246, 1247, 1296
эктопическая секреция 1296
антидиуретический 1241

синдром избыточной секреции 1249
лютеинизирующий, продуцирующий аденому 1242, 1247
паратиреоидный 1271
гиперкальциемия 1272–1274
тиреотропный 1250, 1251
гипертиреоз 1251
микседема 1254
щитовидной железы, механизмы действия 1250, 1251
Гофрированная каемка 1361
Граафов пузырек 1140
Гранулезо-текаклеточная опухоль яичника 1189, 1190
Гранулематоз Вегенера, глазница 1513
Гранулематозный мастит 1211
дольковый 1211
Гранулематозный орхит 1118
Гранулематозный простатит 1126, 1127
Гранулематозный тиреоидит 1257
Гранулематозный увеит 1523
Гранулярно-вакуольная дегенерация, болезнь Альцгеймера 1479
Гранулярный эпендимит, нейросифилис 1464
Грануляция эпендимальная 1442
Грибковая инфекция
женских половых органов 1143
поверхностная 1355, 1356
Грибковый менингоэнцефалит 1468, 1469
Грудное вскармливание, молочные железы 1207, 1218
Губкообразная дегенерация, прионные болезни 1471, 1472
Губкообразная энцефалопатия трансмиссивная 1470–1473
Губчатое вещество первичное 1363
Гуммы, головной мозг 1463

Д

Давление внутричерепное, повышение 1442
Дакриоаденит склерозирующий 1513
Дегенеративная болезнь суставов 1391, 1392
Дегенерация
валлеровская 1417, 1418
гранулярно-вакуольная, болезнь Альцгеймера 1479
кортикобазальная 1482
макулярная возрастная 1512, 1531, 1532
мозжечковая
алкогольная 1494
подострая, паранеопластический синдром 1505
нейрональная транссинаптическая 1440
нигростриарная 1485
сетчатки возрастная макулярная 1512, 1531, 1532
спиноцеребеллярная 1486
Деменция
ВИЧ-ассоциированная 1467
выраженная 1463
мультиинфарктная 1457, 1482
посттравматическая 1451
с тельцами Леви 1484, 1485
сосудистая 1457, 1482
фронтотемпоральная 1481, 1482
Демиелинизация сегментарная 1416, 1417
Демиелинизирующая полирадикулонейропатия воспалительная
острая 1420
хроническая 1421
Демиелинизирующие заболевания 1473–1476
нейромиелит зрительного нерва 1475
рассеянный склероз 1473–1475
центральный понтинный миелинолиз 1476
энцефаломиелит
геморрагический некротизирующий острый 1475
рассеянный острый 1475
Дендритные клетки Лангерганса 1316
иммунная система кожи 1317
Дендроциты 1316
Денервационная атрофия 1418, 1427
Дерма 1316, 1317
опухоли 1334–1336
дерматофибросаркома выбухающая 1335, 1336
фиброзная гистиоцитома 1334, 1335
Дерматит
герпетиформный 1346, 1348–1350
контактный аллергический 1340, 1341
ограниченный 1342, 1344
себорейный 1343, 1344
спонгиозный 1340
экзематозный 1340, 1341
Дерматоз
буллезный 1345–1351
воспалительный 1345–1349
герпетиформный дерматит 1346, 1348, 1350
пемфигоид
акантолитический 1345–1348
буллезный 1345, 1346, 1348, 1349
невоспалительный 1349–1351
буллезный эпидермолиз 1346, 1349, 1350
порфирия 1351
воспалительный
острый 1339–1342
крапивница 1339
мультиформная эритема 1341
экзематозный дерматит 1340, 1341
хронический 1342–1345
плоский лишай 1344, 1345
псориаз 1342, 1343
себорейный дерматит 1343, 1344
папулезный черный 1326
Дерматомиозит 1434, 1435
Дерматопатия инфильтративная 1259
Дерматофиброма 1335, 1409
Дерматофибросаркома выбухающая 1335, 1336
генетическая основа 1406
Дерматофития
волосистой части головы 1355
лица 1355
паховая 1355
разноцветный лишай 1356
стопы 1355
туловища 1355
Дермографизм 1337
Дермоидная киста
кожи 1327
яичника 1187
Десмоглеин 1 1346, 1347
Десмоглеин 3 1346, 1347
Десмоидная опухоль 1408
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, генетическая основа 1406
Десцеметова мембрана 1512, 1517, 1518
Дефект нервной трубки 1444
Дефицит
21-гидроксилазы 1301, 1302
арилсульфатазы А 1490
витамина
B_1
влияние на центральную нервную систему 1493
периферическая нейропатия 1425
B_{12} 1493
йода, гипотиреоз 1253
Деформирующий остеит *см.* Болезнь, Педжета
Диабет
несахарный 1249
сахарный *см.* Сахарный диабет
Диабетическая дислипидемия 1291, 1292
Диабетическая макроангиопатия 1286, 1288, 1291, 1292
Диабетическая мононейропатия 1293
Диабетическая нейропатия 1289, 1293, 1424, 1425
Диабетическая нефропатия 1288, 1289
морфология 1288, 1289
эпидемиология 1292
Диабетическая ретинопатия 1292, 1529, 1530
Диабетический кетоацидоз 1290
Диабетическое поражение глаз 1289, 1292
Дивертикул
мочевого пузыря 1104
мочеточников 1103

Дигидротестостерон, доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1127
Диета, рак
молочной железы 1218
предстательной железы 1129
Дизостоз 1364
Дизрафизм спинальный 1444
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль 1501
Дилен 1516
Дисавтономия семейная 1422
Дисгерминома
яичка 1121
яичника 1188
Диск зрительного нерва
неоваскуляризация 1529
отек 1534
Дискератоз 1318
Дислипидемия диабетическая 1291, 1292
Дислокация головного мозга, вклинение 1443, 1444
височно-тенториальное 1443, 1444
миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие 1443, 1444
поясной извилины под край серпа 1443
субфальксное 1443
Дисплазия
кампомелическая 1364
ключично-черепная 1364, 1365
фиброзная 1385–1387
моноссальная 1386
полиоссальная 1386
эпифизарная множественная 1364
Диспластическая ганглиоцитома 1507
Диспластический невус 1320–1323
Диссеминированный лейомиоматоз брюшины 1175
Дистрофин, мышечная дистрофия, сцепленная с Х-хромосомой 1427, 1428
Дистрофия
гидропическая 1318
миотоническая 1429
мышечная
Беккера 1427–1429
врожденная 1430
Дюшенна 1427, 1428
конечностно-поясная 1429, 1431
лице-лопаточно-плечевая 1430
окулофарингеальная 1430
сцепленная с Х-хромосомой 1427–1429
Уолкера–Варбурга 1430
Фукуяма 1430
Эмери–Дрейфуса 1430
роговицы
Авеллино 1519, 1520
зернистая 1519
полиморфная задняя 1518
пятнистая 1519
Рейса–Бюклера 1518
стромальная 1519
Фукса 1519
эндотелиальная 1519
Дисфункциональное маточное кровотечение 1162, 1163
Дифтерия, полинейропатия 1421
Диффузная гипоксическая/ишемическая энцефалопатия 1452, 1453
Диффузное повреждение аксонов 1449
Диффузные бляшки, болезнь Альцгеймера 1477
Диэтилстильбэстрол, аномалии развития влагалища 1151
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1127–1129
Долька молочной железы аксиллярная добавочная 1207
Дольковая гиперплазия атипическая 1214
Дольковая карцинома
in situ 1224, 1225
инвазивная 1228
Допамин, болезнь Паркинсона 1484

Ж

Железа слезная добавочная 1514, 1515
Железисто-плоскоклеточный переход шейки матки 1141
Железы Цейса 1514
Желтое тело 1140, 1177
Желточный мешок, опухоль
яичка 1122, 1123
яичника 1188, 1189
Желудочек третий, коллоидная киста 1500
Женская половая система 1139–1202
анатомия 1140, 1141
влагалище 1151, 1152
аномалии развития 1151
предраковые поражения и злокачественные опухоли 1151, 1152
вульва 1145–1150
болезнь Педжета 1150
доброкачественное экзофитное поражение 1146, 1147
железистое новообразование 1149, 1150
злокачественная меланома 1150
интраэпителиальная неоплазия 1147–1149
карцинома 1146–1149
киста бартолиновой железы 1145
неопухолевая патология кожи 1145, 1146
остроконечная кондилома 1146, 1147
папиллярная гидраденома 1149, 1150
плоскоклеточная гиперплазия 1145, 1146
плоскоклеточное новообразование 1146–1149
склерозирующий лихен 1145, 1146
инфекции 1142–1145
маточные трубы 1176, 1177
воспаление 1176
опухоли и кисты 1176, 1177
миометрий
анатомия 1160
лейомиома 1163, 1174, 1175
лейомиосаркома 1175, 1176
патология беременности и плаценты 1192–1202
гестационная трофобластическая болезнь 1198, 1202
плацента
анатомия 1192–1194
имплантация 1195
инфекционные поражения 1195, 1196
при многоплодной беременности 1194, 1195
поздние сроки беременности 1194–1198
преэклампсия и эклампсия 1196–1198
пузырный занос 1198–1200
инвазивный 1200
ранние сроки беременности 1192–1194
самопроизвольный аборт 1192, 1193
трофобластическая опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
хориокарцинома 1200, 1201
эктопическая беременность 1193, 1194
развитие 1140, 1141
шейка матки 1152–1160
воспалительные заболевания 1153
предраковые поражения и злокачественные опухоли 1153
карцинома 1157–1160
патогенез 1153–1155
цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1155–1157
эндоцервикальный полип 1153
эндометрий
аденосаркома 1174
анатомия 1160
воспаление 1164
гиперплазия 1167, 1168
гистологические изменения во время менструального цикла 1160–1162
злокачественная смешанная мюллеровская опухоль 1173, 1174
карцинома 1169–1173
полипы 1166, 1167
стромальная опухоль 1174
функциональные нарушения 1162, 1163

эндометриоз и аденомиоз 1164–1166
яичники 1177–1192
кисты
желтого тела 1177
фолликулярные 1177
эпителиальные инклюзионные 1180
опухоль 1178–1192
Бреннера 1185, 1186
герминогенная 1179, 1180, 1186–1189
гранулезо-текаклеточная 1189, 1190
дисгерминома 1188
желточного мешка 1188, 1189
из зародышевых клеток 1179, 1180, 1186–1189
из клеток Сертоли и Лейдига 1191
классификация 1178, 1179
метастатическая 1179, 1180, 1192
муцинозная 1183, 1184
поверхностного эпителия 1179–1186
происхождение 1180
светлоклеточная аденокарцинома 1185
серозная 1181–1183
стромы полового тяжа 1179, 1180, 1189–1192
тератома 1187, 1188
фиброма, текома и фибротекома 1190, 1191
хориокарцинома 1189
цистаденофиброма 1185
частота 1179
эндодермального синуса 1188, 1189
эндометриоидная 1184, 1185
эпидемиология 1178
поликистозные 1177, 1178
стромальный гипертекоз 1178
Жирные кислоты
ненасыщенные, инсулинорезистентность 1283
с очень длинной цепью, адренолейкодистрофия 1491
Жировая ткань, опухоли 1405–1407
Жировая эмболия множественная 1454
Жировой некроз молочной железы 1210, 1211

З

Заболевание
воспалительное
инсулинорезистентность 1283
маточных труб 1176
мочевого пузыря 1105, 1106
мочеточников 1103
полового члена 1114
предстательной железы 1126
уретры 1113
шейки матки 1152
эндометрия и миометрия 1164
яичка и придатка яичка 1117, 1118
демиелинизирующее 1473–1476
нейромиелит зрительного нерва 1475
рассеянный склероз 1473–1475
центральный понтинный миелинолиз 1476
энцефаломиелит
геморрагический некротизирующий острый 1475
рассеянный острый 1475
кожи
буллезные дерматозы 1345–1351
воспалительные 1345–1349
акантолитический пемфигоид 1345–1348
герпетиформный дерматит 1346, 1348, 1350
буллезный пемфигоид 1345, 1346, 1348, 1349
невоспалительные 1349–1351
буллезный эпидермолиз 1346, 1349, 1350
порфирия 1351
воспалительные дерматозы
острые 1340
крапивница 1339
мультиформная эритема 1341
экзематозный дерматит 1340
хронические 1342
плоский лишай 1344
псориаз 1342
себорейный дерматит 1343
доброкачественные эпителиальные опухоли 1326–1329
акантоз черный 1326, 1327
придатков кожи 1327–1329
себорейный кератоз 1326
фиброэпителиальный полип 1327
эпителиальная киста 1327
инфекция 1353
бородавки 1353
грибковая поверхностная 1355
импетиго 1354
контагиозный моллюск 1354
нарушение обмена меланина и патология меланоцитов 1318–1326
веснушки 1319
диспластический невус 1320–1323
лентиго 1319
меланома 1323–1326
клинические признаки 1323
морфология 1323
патогенез 1324
прогностические факторы 1323
меланоцитарный невус 1319, 1320
нарушение созревания клеток эпидермиса 1338
неоплазии из опухолевых клеток, мигрировавших в кожу 1336–1338
Т-клеточная лимфома кожи 1336
мастоцитоз 1337
опухоли дермы 1334
дерматофибросаркома выбухающая 1335
фиброзная гистиоцитома 1334, 1335
панникулит 1352
эритема узловая и эритема индуративная 1352
предраковые поражения и злокачественные эпидермальные опухоли 1329–1334
актинический кератоз 1329
карцинома
базально-клеточная 1331
плоскоклеточная 1330, 1331
придатков кожи 1351
розацеа 1352
угревая сыпь 1351
синдромы, ассоциированные с опухолями кожи 1333
терминология 1318
коры надпочечников 1295–1307
гиперфункция 1295–1302
адреногенитальный синдром 1300–1302
гиперкортицизм 1296–1299
первичный гиперальдостеронизм 1299
инциденталома 1310
киста 1310
миелолипома 1310
недостаточность 1302–1306
вторичная 1306, 1307
первичная
острая 1303
хроническая 1303–1306
причины 1302, 1303
синдром Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
опухоль 1306, 1307
аденома 1306, 1307
гиперальдостеронизм 1299, 1300
карцинома 1307
синдром Кушинга 1297–1299
метаболическое
неврологические последствия 1493
периферическая нейропатия 1421, 1423
центральной нервной системы
болезнь
Александера 1491
Альперса 1493
Канавана 1491
Краббе 1490, 1491
Пелицеуса–Мерцбахера 1491

Тея–Сакса 1490
генетические 1489–1493
гипергликемия 1494
гипогликемия 1493
дефицит витаминов 1493
лейкодистрофия 1490–1492
миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами 1492
митохондриальная энцефаломиопатия 1490, 1492, 1493
нейрональные болезни накопления 1489, 1490
печеночная энцефалопатия 1494
приобретенное 1493–1495
синдром
Кернса–Сейра 1492, 1493
Лея 1492
молочной железы
воспалительное 1209, 1210
жировой некроз 1210
лимфоцитарная мастопатия 1211
мастит
гранулематозный 1211
острый 1209
перидуктальный 1210
эктазия протоков 1210
доброкачественное изменение эпителия 1211
аденоз 1211, 1212
склерозирующий 1212
гиперплазия
атипическая дольковая 1213, 1214
атипическая протоковая 1213, 1214
эпителия 1212
киста 1211, 1212
клиническое значение 1214, 1215
комплексное склерозирующее поражение 1212, 1213
лактационная аденома 1211, 1212
папиллома 1213
пролиферативное заболевание без атипии 1212–1215
с атипией 1213–1215
фиброз 1211
фиброзно-кистозное 1211, 1215
кальцификаты 1209
клинические проявления 1208, 1209
лимфома 1235
метастазы 1235
непролиферативное 1211, 1212, 1215
стромальная опухоль 1233–1235
доброкачественная 1235
злокачественная 1235
листовидная 1234
фиброаденома 1233
филлоидная 1234
у мужчин 1236, 1237
гинекомастия 1236
карцинома 1236, 1237
уплотнения 1209
мочевого пузыря метапластическое 1106
нейродегенеративное 1476–1489
атаксия Фридрейха 1487
атаксия-телеангиэктазия
атрофия 1489
бульбоспинальная 1489
множественная системная 1485
спинальная мышечная 1489
базальных ганглиев и ствола мозга 1483–1486
боковой амиотрофический склероз 1488, 1489
болезнь
Альцгеймера 1476–1481
Паркинсона 1483, 1484
Пика 1481, 1482
Хантингтона 1485, 1486
деменция
с тельцами Леви 1484
сосудистая 1482
фронтотемпоральная 1481, 1482
кортикобазальная дегенерация 1482
коры головного мозга 1476–1482
паркинсонизм 1483
поражение мотонейронов 1488, 1489
прогрессирующий надъядерный паралич 1481
спиноцеребеллярное 1486–1488
протозойное, центральная нервная система 1469
цереброваскулярное 1451–1460
внутричерепное кровоизлияние 1457–1460
гипертензивное 1456, 1457
гипоксия, ишемия, инфаркт 1451
щитовидной железы 1250–1270
болезнь Грейвса 1252, 1258–1260
врожденные аномалии 1270
гипертиреоз 1251–1253
гипотиреоз 1253, 1254
кретинизм 1254
микседема 1254
зоб 1250, 1260–1262
дисморфогенетический 1253
диффузный нетоксический 1260, 1261
многоузловой 1260–1262
опухоли 1262–1270
аденома 1262–1264
карцинома 1264–1270
тиреоидит 1254
инфекционный 1255
определение 1254
подострый гранулематозный 1257
подострый лимфоцитарный 1257
послеродовой 1257
Риделя 1258
Хашимото 1255, 1256
Задний склерит 1513
Задняя доля гипофиза 1240, 1241, 1249
Задняя камера глаза 1512, 1520
Задняя отслойка стекловидного тела 1526, 1527, 1529
Задняя полиморфная дистрофия роговицы 1518
Задняя синехия глаза 1522
Задняя черепная ямка, пороки развития 1446
Зародышевая инклюзионная киста яичника 1180
Зев шейки матки наружный 1141
Зернистая дистрофия роговицы 1519
Злокачественная гипертензия, сетчатка 1527
Злокачественная гипертермия 1431
Злокачественная опухоль
гиперкальциемия 1271
нейропатия 1425
оболочек периферических нервов 1507
Злокачественная фиброзная гистиоцитома 1410
Злокачественная шваннома эпителиоидная 1507
Зоб 1250, 1260–1262
внутригрудной 1261
дисморфогенетический 1253
диффузный нетоксический 1260, 1261
коллоидный 1260, 1261
многоузловой 1260–1262
скрытый 1261
спорадический 1260
эндемический 1260
Зобогенные факторы 1250, 1260
Золотистый стафилококк
см. Staphylococcus aureus
Зона трансформации шейки матки 1141
Зрачковый блок 1520, 1521
Зрачок 1520
Зрения нарушения, сахарный диабет 1287, 1289, 1292, 1293
Зрительный нерв 1512, 1533–1536
неврит 1536
нейромиелит 1475
оптическая нейропатия наследственная Лебера 1536
передняя ишемическая 1534
отек диска 1534
повреждение глаукоматозное 1534, 1535

И

Идиопатический гиперальдостеронизм 1299
Идиопатический ювенильный артрит 1396, 1397

Идиопатическое воспаление глазницы 1513
Иммунная система кожи 1316, 1317
Иммуноглобулин, болезнь Грейвса
  ингибирующий, связывающий тиреотропный гормон 1258
  стимулирующий рост щитовидной железы 1258
  тиреоидстимулирующий 1258
Иммуноглобулин Е-зависимая крапивница 1339
Иммуноглобулин Е-независимая крапивница 1339
Иммуноопосредованная нейропатия 1420
Импетиго 1354, 1355
  буллезное 1355
  контагиозное 1355
Импринтинг геномный 1199
Инвагинационная киста 1326
Ингибин в гранулезоклеточных опухолях яичника 1190
Инклюзионная киста
  эпидермальная 1327
  эпителиальная яичника 1180
Инсомния семейная фатальная 1470, 1472, 1473
Инсулин
  ген, сахарный диабет 1278
    моногенные формы 1284
    тип I 1280
  гомеостаз глюкозы 1278
  действие, генетические дефекты 1284
  метаболические эффекты 1279
  регуляция секреции 1278, 1279
  рецептор 1279, 1280
    белковые субстраты 1280
    мутации 1284
  сигнальный путь 1279, 1280
  синтез и секреция 1276–1279
Инсулинома 1293, 1294
Инсулинорезистентность 1282, 1283
  ожирение 1282, 1283
  определение 1282
Инсулит, сахарный диабет 1286, 1287
Интермиттирующая копропорфирия острая 1423
Интерстициальный отек 1442
Интерстициальный цистит 1105
Интравагальные параганглии 1307
Интраретинальная микроангиопатия 1529, 1530
Интратубулярная герминативно-клеточная неоплазия 1120
Интраэпителиальная карцинома эндометрия 1170, 1172
Интраэпителиальная неоплазия
  простатическая 1130, 1132
  цервикальная 1155–1157, 1159
Интраэпителиальное поражение шейки матки плоскоклеточное
  высокой степени 1155–1157, 1159
  низкой степени 1155–1157, 1159
Инфантильная глаукома 1519
Инфаркт
  головного мозга 1451–1456
    вследствие локального нарушения кровоснабжения 1453–1456
    вследствие общей ишемии 1452, 1453
    геморрагический 1454–1456
    ишемический 1454–1456
    пограничной зоны 1452
    стратегически важных участков 1482
  лакунарный 1456
  миокарда, сахарный диабет 1288
  сосудистой оболочки глаза 1527
Инфекционная полинейропатия 1421
Инфекционный артрит 1398
Инфекционный васкулит, инфаркт головного мозга 1454
Инфекция
  гонококковая, воспалительные заболевания малого таза 1144, 1145
  грибковая поверхностная 1355, 1356
  женских половых путей 1142–1144
  кожная 1353–1356
    бородавки 1353, 1354
    грибковая поверхностная 1355, 1356
    импетиго 1354
    контагиозный моллюск 1354, 1355
  сахарный диабет 1293
  центральной нервной системы 1460–1470
    абсцесс
      головного мозга 1462
      эпидуральный 1462
    менингоэнцефалит
      вирусный 1464–1468
      грибковый 1468, 1469
      хронический бактериальный 1463
    острые локальные гнойные процессы 1462
    острый менингит 1460, 1461
    протозойные заболевания 1469, 1470
    субдуральная эмпиема 1462
Инфильтративный псевдосаркоматозный фасциит 1407
Инциденталома надпочечника 1310
Ионные каналы, миопатии 1429
Исследования полногеномных ассоциаций (GWAS), рак молочной железы 1220
Ихтиоз 1338
Ишемическая нейропатия зрительного нерва передняя 1534
Ишемическая энцефалопатия диффузная 1452, 1453
Ишемия головного мозга 1451–1456
  общая 1452, 1453
  фокальная 1452–1456

Й

Йод, дефицит, гипотиреоз 1253

К

Кавернозные мальформации, головной мозг 1460
Каллюс 1374, 1375
«Кальциевое молоко» 1211
Кальций, остеопороз 1369
Кальциноз интерстиция и канальцев почек 1273
Кальцитонин 1250
Кальцификаты молочной железы 1209
Кальцифилаксия 1275
Кальцифицирующая ленточная кератопатия 1518
Камни в почках, гиперпаратиреоз 1273
Кампомелическая дисплазия 1364
Каналопатии 1429
Канальцы 1361
Кандидоз
  женских половых путей 1143
  центральная нервная система 1469
Капиллярная телеангиэктазия 1460
Каплевидные пятна, эндотелиальная дистрофия роговицы 1519
Капсула секвестра 1376, 1377
Кардиомиопатия катехоламиновая 1310
Карликовость
  гипофизизарный нанизм 1248
  танатофорная 1364, 1365
Карункул уретры 1113
Карциноидная опухоль поджелудочной железы 1295
Карцинома
  in situ
    вульвы 1146, 1147
    кожи плоскоклеточная 1330
    молочной железы
      дольковая 1224, 1225
      протоковая 1222–1224
    мочевого пузыря 1107–1110
    полового члена 1115
  адренокортикальная 1307
    гиперальдостеронизм 1299
    синдром Кушинга 1297–1299
  апокриновая 1328, 1329
  базально-клеточная
    век 1514
    вульвы 1149
    кожи 1331–1334
  веррукозная
    вульвы 1149
    полового члена 1116
  вульвы
    базалоидная 1146–1149
    бородавчатая 1147–1149
    плоскоклеточная ороговевающая 1147, 1149
  дольковая
    in situ 1224, 1225
    инвазивная 1228

коллоидная
молочной железы 1229, 1230
предстательной железы 1135
конъюнктивы мукоэпидермоидная 1516
медуллярная
молочной железы 1229, 1230
щитовидной железы 1265, 1269, 1270
множественная эндокринная неоплазия типа 2 1312
молочной железы
воспалительная 1225, 1232
метапластическая 1230
муцинозная 1229, 1230
тубулярная 1229, 1230
мочевого пузыря мелкоклеточная 1110
папиллярная
молочной железы
in situ 1222, 1223
инвазивная 1230
щитовидной железы 1265–1267
плоскоклеточная
влагалища 1151
вульвы 1146–1149
кожи 1330
конъюнктивы 1516
мочевого пузыря 1110
полового члена 1115
шейки матки 1157
протоковая
in situ 1222–1224
инвазивная 1226–1228
сальных желез век 1514
шейки матки
железисто-плоскоклеточная 1155
нейроэндокринная 1157, 1158
щитовидной железы
анапластическая 1265, 1269
фолликулярная 1265, 1267–1269
эккринная 1329
эмбриональная
яичка 1122, 1123
яичника 1189
эндометриоидная 1170, 1171, 1184
эндометрия
интраэпителиальная 1170, 1172
серозная 1170–1173
яичника микропапиллярная 1181, 1182
яичников переходно-клеточная
см. Опухоль, Бреннера
Карциносаркома эндометрия 1173, 1174
Катаракта 1520
вследствие сахарного диабета 1293
морганиева 1521
передняя субкапсулярная 1522
Катехоламиновая кардиомиопатия 1310
Катехоламины 1295
Кератиноциты 1316
Кератит герпетический 1518
Кератоакантома 1330
Кератоз
актинический 1329, 1330
себорейный 1326
Кератоконус 1518, 1519
Кератопатия
буллезная 1519
псевдофакичная 1519
в виде капли масла 1518
ленточная 1518
актиническая 1518
кальцифицирующая 1518
Кератоциты 1518
Кератоэпителин 1519
Кетоацидоз диабетический 1290
Кетонемия 1290
Кетоновые тела 1290
Кетонурия 1290
Киста
аневризмальная кости 1389
апокриновая молочной железы 1211, 1212
бартолиновой железы 1145
волосяная 1327
дермоидная
кожи 1327
яичника 1187
желтого тела 1177
инвагинационная 1326
инклюзионная
эпидермальная 1327
эпителиальная яичника 1180
кожи, дермоидная 1327
лютеиновая гранулезная 1177
молочной железы 1211, 1212
blue dom 1211, 1212
апокриновая 1211, 1212
надпочечников 1310
паратубарная 1177
проток
Гартнера 1140, 1141, 1151
щитовидно-язычный 1270
роговая 1326
синовиальная 1403
спинного мозга 1446
субхондральная 1392
третьего желудочка коллоидная 1500
трихолеммальная 1327
фолликулярная 1177
щелевидная Ратке 1248
эпителиальная 1327
яичника 1180
яичника
дермоидная 1187
инклюзионная
зародышевая 1180
кортикальная 1180
мезотелиальная 1180
эпителиальная 1180
Кистозная тератома яичника 1186
Кластеры регенерации 1418
Клетки
Бергера 1140
гигантские многоядерные, энцефалит, вызванный вирусом иммунодефицита человека 1467
глиальные, реакция на повреждение 1441, 1442
гонадотропные 1241
Гюртле 1255, 1256
аденома 1263
дендритные Лангерганса 1316
иммунная система кожи 1317
кожи дендритные 1316, 1317
кортикотропные 1241
гиперплазия 1296
кости выстилающие 1360
лактотропные 1241
маммотропные 1241
Меркеля 1316, 1317
микроглиальные, реакция на повреждение 1442
палочковидные 1442
парафолликулярные 1250
паращитовидных желез оксифильные 1271
Пика 1481
плоского эпителия 1316
поджелудочной железы энтерохромаффинные 1276
предшественники остеогенные 1360
продуцирующие панкреатический полипептид 1276
Сезари–Лютцнера 1336, 1337
соматотропные 1240
тиреотропные 1241
хромаффинные 1307
шаровидные, болезнь Краббе 1490, 1491
шванновские 1416
эпидермиса, нарушения созревания 1338
Клубочки, поражение, сахарный диабет 1288, 1289
Ключично-черепная дисплазия 1364, 1365
Коагуляции нарушения, преэклампсия 1197
Кодмана треугольник 1381
Кожа 1315–1358
Т-клеточная лимфома 1336, 1337
буллезные дерматозы 1345–1351
воспалительные 1345–1349
герпетиформный дерматит 1346, 1348, 1350
пемфигоид
акантолитический 1345–1348
буллезный 1345, 1346, 1348, 1349
невоспалительные 1349–1351
буллезный эпидермолиз 1346, 1349, 1350
порфирия 1351
воспалительные дерматозы
острые 1340
крапивница 1339
мультиформная эритема 1341

экзематозный дерматит 1340
хронические 1342
плоский лишай 1344
псориаз 1342
себорейный дерматит 1343
доброкачественные эпителиальные опухоли 1326–1329
акантоз черный 1326, 1327
придатков кожи 1327–1329
себорейный кератоз 1326
фиброэпителиальный полип 1327
эпителиальная киста 1327
заболевания придатков кожи 1351
розацеа 1352
угревая сыпь 1351
злокачественные опухоли
карцинома 1331
базально-клеточная 1331
плоскоклеточная 1330, 1331
меланома 1323–1326
клинические признаки 1323
морфология 1323
патогенез 1324
прогностические факторы 1323
иммунная система 1316, 1317
инфекция 1353
бородавки 1353
грибковая поверхностная 1355
импетиго 1354
контагиозный моллюск 1354
нарушение обмена меланина и патология меланоцитов 1318–1326
веснушки 1319
лентиго 1319
меланома 1323–1326
клинические признаки 1323, 1324
морфология 1323
патогенез 1324
прогностические факторы 1323
невус
диспластический 1320–1323
меланоцитарный 1319, 1320
нарушение созревания клеток эпидермиса 1338
нейрофиброма 1506
неоплазии из опухолевых клеток, мигрировавших в кожу 1336–1338
Т-клеточная лимфома кожи 1336
мастоцитоз 1337
опухоли дермы 1334
дерматофибросаркома выбухающая 1335
фиброзная гистиоцитома 1334, 1335
панникулит 1352
эритема узловая и эритема индуративная 1352
предраковые поражения и злокачественные эпидермальные опухоли 1329–1334
актинический кератоз 1329
карцинома
базально-клеточная 1331
плоскоклеточная 1330, 1331
придатки 1316, 1317
опухоль 1327–1329
синдромы, ассоциированные с опухолями кожи 1333
строение и функции 1316–1318
терминология 1318
Кожная нейрофиброма 1506
Койлоцитоз
остроконечная кондилома 1146, 1147
шейки матки 1155, 1156
Колбочки, сетчатка 1526
Колбы Эрленмейера, деформация 1367
Коллаген, формирование костей 1362
нарушения 1364–1366
Коллоидная карцинома
молочной железы 1229, 1230
предстательной железы 1135
Коллоидная киста третьего желудочка 1500
Коллоидные тельца 1345
Кольцевидные мышечные волокна, миотоническая дистрофия 1429
Кома гиперосмолярная некетоновая 1290, 1292
Комедокарцинома молочной железы 1222
Комедоны 1351, 1352
Комиссуры век *см.* Спайки век
Комплемент-индуцированная крапивница 1339
Компрессионная нейропатия 1426
Кондилома остроконечная 1353
вульвы 1146, 1147
полового члена 1114, 1115
Контагиозный моллюск 1354
вирусы 1143
Контактный дерматит аллергический 1340, 1341
Контрактура Дюпиетрена 1408
Контрацептивы оральные, изменения эндометрия 1164
Конъюнктива 1515
бульбарная 1514, 1515
верхний свод 1514
интраэпителиальная неоплазия 1516
карцинома
мукоэпидермоидная 1516
плоскоклеточная 1516
меланома 1516, 1517
невус 1516, 1517
нижний свод 1514
опухоли 1516, 1517
пальпебральная 1514, 1515
птеригий и пингвекула 1515, 1516
рубец 1515
функциональная анатомия 1512, 1514, 1515
Конъюнктивит 1515
Копропорфирия
интермиттирующая острая 1423
смешанная 1423
Кора
головного мозга, нейродегенеративные заболевания 1476–1482
болезнь Альцгеймера 1476–1481
болезнь Пика 1481, 1482
деменция
сосудистая 1482
фронтотемпоральная 1481, 1482
кортикобазальная дегенерация 1482
прогрессирующий надъядерный паралич 1481
надпочечников 1295–1307
аденома 1306, 1307
гиперальдостеронизм 1299, 1300
синдром Кушинга 1297–1299
атрофия 1297
гиперплазия
врожденная 1300–1302
гиперальдостеронизм 1300
синдром Кушинга 1297
гиперфункция 1295–1302
адреногенитальный синдром 1300–1302
гиперальдостеронизм 1299, 1300
гиперкортицизм 1296–1299
недостаточность 1302–1306
вторичная 1306, 1307
первичная
острая 1303
хроническая 1303–1306
причины 1302, 1303
синдром Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
опухоль 1306, 1307
аденома 1306, 1307
гиперальдостеронизм 1299, 1300
карцинома 1307
синдром Кушинга 1297–1299
Кортикальная гамартома, туберозный склероз 1508
Кортикальная инклюзионная киста яичника 1180
Кортикобазальная дегенерация 1482
Кортикотропная аденома гипофиза 1242, 1246, 1296
Кортикотропные клетки 1241
гиперплазия 1296
Костная масса
пиковая 1363
увеличение 1365
уменьшение 1368–1370
Костная мозоль 1374, 1375
Костная ткань незрелая 1362
Костный каллюс 1374, 1375
Костный леонтиаз 1371
Костный матрикс
белки 1360–1362
нарушения развития 1363–1374
Кость 1360–1390

анатомия и физиология 1360–1362
гомеостаз 1361, 1362
киста аневризмальная 1389
клетки выстилающие 1360–1362
нарушения развития 1363–1374
незрелая 1362, 1363
опухоль из мелких круглых клеток 1387, 1388
пластинчатая 1362
мозаичность 1371
резорбция 1360, 1361
ремоделирование 1360–1363
рост и развитие 1363
формирование 1360–1363
эбурнеация 1392
Краниофарингиома 1248–1250
адамантиноматозная 1249, 1250
папиллярная 1249, 1250
Крапивница 1339
иммуноглобулин Е-зависимая 1339
иммуноглобулин Е-независимая 1339
комплемент-индуцированная 1339
пигментная 1337
Красные нейроны 1440
Красные рваные мышечные волокна 1433, 1434
миоклоническая эпилепсия 1492
Кретинизм 1254
Криптококковый менингит 1469
Крипторхизм 1116, 1117
Кристаллы
мононатриевых уратов, подагрический артрит 1400, 1402
пирофосфата кальция, отложение 1402, 1403
Кровоизлияние
внутримозговое 1446, 1457, 1458
внутричерепное 1457–1460
паренхиматозное 1446, 1449, 1457, 1458
сосудистые мальформации 1460
субарахноидальное 1458–1460
вторичное в ствол мозга 1443
Дюре 1443, 1444
ретинальное 1526
щелевидное 1456
Кровотечение маточное дисфункциональное 1162–1164
Круглые мелкие клетки, опухоль костей 1387, 1388
Круговая мышца глаза 1514
Ксантоастроцитома плеоморфная 1498
Ксеродерма пигментная 1333
Курение, рак
молочной железы 1218
мочевого пузыря 1110
Куру 1470
бляшки 1472

Л

Ладонный фиброматоз 1408
Лактационная аденома 1211
Лактотропная аденома 1242, 1245
Лактотропная гиперплазия 1246
Лактотропные клетки 1241
Лакунарный инфаркт 1456
Лакуны, поражение головного мозга при артериальной гипертензии 1456
Лангерганса клетки дендритные 1316
иммунная система кожи 1317
Лейкодистрофия 1490, 1491
адренолейкодистрофия 1305, 1423, 1491
исчезновение белого вещества мозга 1492
метахроматическая 1490
Лейкомаляция перивентрикулярная 1447
Лейкоплакия вульвы 1145
Лейкоцитарный антиген человека
аллели, ревматоидный артрит 1394
сахарный диабет типа I 1280
Лейкоэнцефалит геморрагический острый 1475, 1476
Лейкоэнцефалопатия
поликистозная 1447
прогрессирующая мультифокальная 1468
Лейомиома
гладких мышц 1411
доброкачественная метастазирующая 1175
матки 1163, 1174, 1175
мочевого пузыря 1112
мышц, поднимающих волос 1411
Лейомиоматоз брюшины 1175
Лейомиосаркома
гладких мышц 1411
матки 1175, 1176
Лекарственно-индуцированная миопатия 1436
Лентигинозная гиперплазия меланоцитов 1322
Лентигинозная меланома 1319, 1323
Лентигинозный невус 1319
пограничный 1322
сложный 1322
Лентиго 1319
Ленточная кератопатия кальцифицирующая 1518
Леонтиаз костный 1371
Лепра 1421
Лептоменингеальный фиброз 1461
Лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа B 1271
гомеостаз кости 1361, 1362
Лимб 1514
Лимбический энцефалит, паранеопластический синдром 1505
Лимфома
Т-клеточная кожи 1336, 1337
внутрисосудистая 1503
молочной железы 1235
неходжкинская, глазница 1514
первичная, центральная нервная система 1502
сетчатки 1533
яичка 1125
Лимфоцитарная мастопатия 1211
Лимфоцитарный лобулит склерозирующий 1211
Лимфоциты кожи 1316, 1317
Липидная миопатия 1432
Липоатрофический сахарный диабет 1285
Липобласт 1407
Липома 1405
молочной железы 1235
семенного канатика 1119
Липосаркома 1406, 1407
Липофусцин, нейрональные включения 1440
Липофусциноз цероидный нейрональный 1490
Лиссэнцефалия 1445
Листовидная опухоль молочной железы 1234, 1235
Лихен вульвы склерозирующий 1145, 1146
Лихенизация 1318
Лихеноидный зудящий дерматит вульвы 1145, 1146
Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия 1430
Лишай
красный фолликулярный плоский 1345
плоский 1344
разноцветный 1356
Лобарная атрофия 1481, 1482
Лобулит лимфоцитарный склерозирующий 1211
Ложный сустав 1374
Лоханочно-мочеточниковое соединение, обструкция 1102
Луковичная структура 1417
Лунообразное лицо, синдром Кушинга 1298
Лучевая ретинопатия 1530
Лучевая терапия, рак мочевого пузыря 1111
Лучевой цистит 1105
Лютеинизирующий гормон, продуцирующий аденому 1242, 1247
Лютеиновая киста гранулезная 1177
Лютеиновая фаза, нарушение 1162
Лютеома беременности 1192

М

Макроальбуминурия, диабетическая нефропатия 1292
Макроангиопатия диабетическая 1286–1289, 1291, 1292
Макрофагальный колониестимулирующий фактор, гомеостаз кости 1361, 1362
Макулярная дегенерация сетчатки возрастная 1512, 1531, 1532
Малакоплакия, цистит 1106

Мальформация
Арнольда-Киари 1446
артериовенозная 1460
кавернозная, головной мозг 1460
сосудистая, головной мозг 1460
Маммографический скрининг 1208, 1209
Маммосоматотропная аденома гипофиза 1242, 1246
Маммотропные клетки 1241
Маркер опухолевых антигенов CA-125, рак яичника 1186
Марфаноподобный внешний вид, множественная эндокринная неоплазия типа 2B 1312
Масталгия 1208
Мастит
гранулематозный 1211
дольковый 1211
острый 1209
перидуктальный 1210
Мастодиния 1208
Мастопатия лимфоцитарная 1211
Мастоцитоз 1337, 1338
Матка
анатомия 1140–1142
лейомиома 1163, 1174, 1175
лейомиосаркома 1175, 1176
развитие 1140, 1141
спиральные артерии, преэклампсия 1196
хориокарцинома 1200, 1201
Маточное кровотечение дисфункциональное 1162–1164
Маточные трубы 1176, 1177
анатомия 1140
воспаление 1176
опухоли и кисты 1176, 1177
развитие 1140, 1141
Мегалокорнеа 1535
Мегалэнцефалия 1444
Медуллобластома 1501
Медуллярная карцинома
молочной железы 1229, 1230
щитовидной железы 1265, 1269, 1270
множественная эндокринная неоплазия типа 2 1312
Мезенхимальная опухоль
мочевого пузыря 1112
предстательной железы 1136
Мезонефральные протоки 1140, 1141
Мезотелиальная инклюзионная киста яичника 1180
Мезотелиома маточных труб 1177
Мейбомиевы железы 1514
Меланоз глазного яблока врожденный 1517
Меланома 1323–1326
акральная лентигинозная 1319, 1323
вульвы 1150
диспластический невус 1320, 1322
клинические признаки 1323, 1324
конъюнктивы 1516, 1517
морфология 1323, 1324
наследственная 1324, 1333
патогенез 1324, 1325
поверхностно распространяющаяся 1323
прогностические факторы 1323
слизистых оболочек 1319, 1323
сосудистой оболочки глаза 1524, 1525
эпидемиология 1323
Меланоцитарный невус 1319–1321
Меланоциты, патология 1318–1326
веснушки 1319
лентигинозная гиперплазия 1322
лентиго 1319
меланома 1323–1326
клинические признаки 1323, 1324
морфология 1323, 1324
патогенез 1324, 1325
прогностические факторы 1323
невус
диспластический 1320–1323
меланоцитарный 1319–1321
Мелкоклеточная карцинома мочевого пузыря 1110
Мелкокруглоклеточная опухоль десмопластическая, генетическая основа 1406
Мембрана
базальная канальцев почек, утолщение, сахарный диабет 1288, 1289
базальная капилляров клубочков, утолщение, сахарный диабет 1288
Боумена роговицы 1517
десцеметова 1512, 1517, 1518
сетчатки наружная пограничная 1526
циклитическая 1536
Менин 1311
Менингиоангиоматоз 1508
Менингиома 1503, 1504
анапластическая 1504
атипическая 1504
Менингит
асептический 1461, 1462
бактериальный 1461
вирусный 1461, 1462
гнойный 1461
криптококковый 1469
определение 1460
острый 1460
асептический 1461
вирус иммунодефицита человека 1467
гнойный 1461
туберкулезный 1463
химический 1461, 1462
хронический 1461
Менингомиелоцеле 1444
Менингососудистый нейросифилис 1463
Менингоцеле 1444
Менингоэнцефалит
бактериальный 1463, 1464
вирусный 1464–1468
грибковый 1468, 1469
определение 1460
туберкулезный 1463
Менопауза, изменения эндометрия 1164
Менструальный цикл
ановуляторный 1162
гистологические изменения эндометрия 1160, 1161
молочная железа, изменения 1207
нарушения фазы желтого тела 1162
Мерлин 1506
Метаболизм, врожденное нарушение, миопатия 1431–1434
Метаболическая нейропатия
периферическая 1425
приобретенная 1424, 1425
Метаболические заболевания
неврологические последствия 1493
периферическая нейропатия 1421, 1423
центральной нервной системы
болезнь
Александера 1491
Альперса 1493
Канавана 1491
Краббе 1490, 1491
Пелицеуса–Мерцбахера 1491
Тея–Сакса 1490
генетические 1489–1493
гипергликемия 1494
гипогликемия 1493
дефицит витаминов 1493
лейкодистрофия 1490–1492
миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами 1492
митохондриальная энцефало-миопатия 1490, 1492, 1493
нейрональные болезни накопления 1489, 1490
печеночная энцефалопатия 1494
приобретенные 1493–1495
синдром
Кернса–Сейра 1492, 1493
Лея 1492
Метаболический синдром 1293
Метанол *см.* Метиловый спирт, токсическое влияние на центральную нервную систему
Метаплазия плоскоклеточная
мочевого пузыря 1107
протоков молочной железы 1210
шейки матки 1141, 1154
Метапластическая карцинома молочной железы 1230
Метапластическая теория развития эндометриоза 1165
Метапластические заболевания мочевого пузыря 1106
Метастазирование в подмышечные лимфоузлы, рак молочной железы 1231, 1232

Метастазы
в глазницу 1514
в головной мозг 1505
в лимфатических узлах, рак молочной железы 1231
в мочевой пузырь 1112
в яичник 1179, 1180, 1192
карцинома
молочной железы 1229, 1231
предстательной железы 1131
костные 1271, 1390
резорбция кости 1271
Метастатическая болезнь костей 1271, 1389
Метафизарная хондродисплазия Шмида 1364
Метафизарная хондроплазия Янсена 1364
Метахромазия 1491
Метахроматическая лейкодистрофия 1490
Метиловый спирт, токсическое влияние на центральную нервную систему 1494
Метотрексат, влияние на центральную нервную систему 1494
Мешковидная аневризма 1458–1460
Миастения гравис 1436
Миелин, компактность 1422, 1423
Миелинизированные нервные волокна 1416
Миелиновая оболочка 1416
Миелиновые овоиды 1417
Миелиновый белок 1422, 1423
Миелинолиз понтинный центральный 1476
Миелолипома надпочечников 1310
Миеломенингоцеле 1444
Миелопатия ангиодисгенетическая некротизирующая 1460
Микоз грибовидный 1336 *см. также* Грибковая инфекция, поверхностная
Микроабсцессы
Манро 1343
Потрие 1337
Микроальбуминурия, диабетическая нефропатия 1292
Микроангиопатия
диабетическая 1287, 1288
интраретинальная 1529, 1530
Микроглиальные клетки, реакция на повреждение 1442
Микроглиальные узелки, энцефалит 1442
арбовирусный 1464, 1465
вызванный вирусом иммунодефицита человека 1467
Микрокарцинома щитовидной железы папиллярная 1267
Микропапиллярная карцинома яичника 1181, 1182
Микрофтальмия 1536
Микроцефалия 1466
Микседема 1254
ограниченная 1259
Мимикрия васкулогенная 1524
Минералокортикостероиды 1295
Миоз стромальный эндолимфатический 1174
Миозит
глазничный 1513
оссифицирующий 1407, 1408
с включениями 1434, 1435
Миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами 1492
Миома матки *см.* Лейомиома, матки
Миометрий
анатомия 1160
лейомиома 1163, 1174, 1175
лейомиосаркома 1175, 1176
Миопатия
воспалительная 1434
врожденная 1431–1434
ионных каналов 1429
лекарственно-индуцированная 1436
липидная 1432
миотубулярная 1432
митохондриальная 1432–1434
нарушение метаболизма врожденное 1431–1434
немалиновая 1432, 1433
статин-индуцированная 1436
стероидная 1436
тиреотоксическая 1436
токсическая 1436
центронуклеарная 1432
этаноловая 1436
Миотонин-протеинкиназа, миотоническая дистрофия 1429
Миотоническая дистрофия 1429
Миотубулярная миопатия 1432
Миофагоцитоз 1419
Миофибробластома молочной железы 1235
Митохондриальная миопатия 1432–1434
Митохондриальная энцефаломиопатия 1490, 1492
Мишеневидные поражения 1342
Многоядерные гигантские клетки, энцефалит, вызванный вирусом иммунодефицита человека 1467
Множественная жировая эмболия 1454
Множественная системная атрофия 1485
Множественная эндокринная неоплазия
тип 1 1311
гиперпаратиреоз 1272
тип 2 1312
гиперпаратиреоз 1272
медуллярная карцинома щитовидной железы 1269
феохромоцитома 1309
Множественная эпифизарная дисплазия 1364
Множественной эндокринной неоплазии синдромы 1311
Множественных наследственных экзостозов синдром 1381
Мозговое вещество надпочечников 1307–1310
анатомия 1295, 1307
феохромоцитома 1307–1310
Мозжечковая дегенерация
алкогольная 1494
подострая, паранеопластический синдром 1505
Мозжечок, диспластическая ганглиоцитома 1507
Мозолистое тело, агенезия 1445, 1446
Мозоль
костная 1374, 1375
мягкотканная 1374
Молекулы адгезии клеток плоского эпителия 1346
Моллюск контагиозный, вирусы 1143
Молозиво 1207
Молочная железа 1205–1235
анатомия 1206
боль 1208
внутрипротоковая папиллома 1213
выделения из соска 1208
гиперплазия эпителия 1212
добавочная долька 1207
жировой некроз 1210, 1211
заболевание
воспалительное 1209, 1210
жировой некроз 1210
лимфоцитарная мастопатия 1211
мастит
гранулематозный 1211
острый 1209
перидуктальный 1210
эктазия протоков молочной железы 1210
доброкачественное изменение эпителия 1211
аденоз 1211, 1212
склерозирующий 1212
гиперплазия
атипическая дольковая 1213, 1214
атипическая протоковая 1213, 1214
эпителия 1212
киста 1211, 1212
клиническое значение 1214, 1215
комплексное склерозирующее поражение 1212, 1213
лактационная аденома 1211, 1212
папиллома 1213
пролиферативное заболевание без атипии 1212–1215
с атипией 1213–1215
фиброз 1211
фиброзно-кистозное 1211, 1215

кальцификаты 1209
клинические проявления 1208, 1209
непролиферативное 1211, 1212, 1215
пролиферативное
без атипии 1212, 1213, 1215
радиальный рубец 1213
радиальный склерозирующий аденоз 1213
с атипией 1213–1215
у мужчин 1236, 1237
гинекомастия 1236
карцинома 1236, 1237
уплотнения 1209
изменения в течение жизни 1206, 1207
карцинома 1214–1233
HER2/Neu 1227, 1228, 1232
in situ 1222–1226
дольковая 1224, 1225
протоковая 1222–1224
активность пролиферативная 1233
базальноподобная 1227, 1228
воспалительная 1225, 1232
ген предрасположенности 1218–1220
дольковая
in situ 1224, 1225
инвазивная 1228, 1229
инвазивная 1225–1229
дольковая 1228, 1229
папиллярная 1230
протоковая 1226–1228
классификация 1222–1231
комедокарцинома 1222
контралатеральной железы 1217, 1218
лимфоваскулярная инвазия 1232, 1233
люминальный тип А 1227, 1228
люминальный тип В 1228
медуллярная 1229
местно распространенная 1232
метапластическая 1230, 1231
метастазы 1229, 1231
муцинозная 1229, 1230
наследственная 1218, 1219
неоадъювантная терапия 1233
неспецифического типа 1226–1228
папиллярная
in situ 1222
инвазивная 1230
прогностические факторы 1231–1233
протоковая
in situ 1222–1224
инвазивная 1225–1227
размер опухоли 1232
рецепторы эстрогенов 1215, 1217, 1221, 1228, 1232
скрининг 1208, 1209, 1215
состояние ДНК 1233
спорадическая 1220
стадирование 1231
степень злокачественности 1232
тройная негативная 1227, 1228
тройная позитивная 1228
тубулярная 1229, 1230
у мужчин 1236, 1237
факторы риска 1215–1218
экспрессия генов 1227, 1232
эпидемиология 1214–1217
этиология и патогенез 1218–1222
киста 1211, 1212
комплексные склерозирующие поражения 1212, 1213
лимфома 1235
метастазы 1235
миофибробластома 1235
нарушения развития 1207
пальпируемые образования 1208
плотность, рак молочной железы 1217
протоки
плоскоклеточная метаплазия 1210
эктазия 1210
псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия 1235
стромальная опухоль 1233–1235
доброкачественная 1235
злокачественная 1235
листовидная 1234
фиброаденома 1233
филлоидная 1234
у мужчин 1236
Мононатриевых уратов кристаллы, подагрический артрит 1400, 1402
Мононейропатия диабетическая 1293
Монооссальная фиброзная дисплазия 1386
Морганиева катаракта 1521
Мортона неврома 1426
Мостиковые вены, субдуральная гематома 1450
Мочевой пузырь 1104–1113
анатомия 1102
воспалительные заболевания 1105, 1106
врожденные аномалии 1104, 1105
дивертикулы 1104
метапластические заболевания 1106, 1107
обструкция 1112, 1113
опухоли 1107–1113
вторичные 1112
мезенхимальные 1112
эпителиальные 1107–1112
карцинома
in situ 1107–1109
аденокарцинома 1110
высокодифференцированная 1108, 1109
другие 1110
инвазивная 1110
классификация 1109, 1110
клинические признаки 1111
мелкоклеточная 1110
мочеточников 1103
низкодифференцированная 1109
папиллярная 1108, 1109
плоскоклеточная 1110
предраковые поражения 1107
предстательной железы 1135, 1136
смешанная 1110
эпидемиология и патогенез 1110, 1111
классификации ВОЗ и ISUP 1107, 1108
морфология 1108–1110
неинвазивные
папиллярные 1107, 1108
плоские 1107–1110
папиллярные
карцинома 1108, 1109
неинвазивные 1107, 1108
папиллома 1107, 1108
с низким потенциалом озлокачествления 1107, 1108
педжетоидное распространение 1109
паралич запирательной мышцы 1425
экстрофия 1104, 1105
Мочевыводящие пути нижние 1102–1113
анатомия 1102
мочевой пузырь 1104
воспалительные заболевания 1105, 1106
врожденные аномалии 1104, 1105
метапластические заболевания 1106
обструкция 1112
опухоли 1107, 1108
вторичные 1112
мезенхимальные 1112
эпителиальные 1107–1110
мочеточники 1102
воспалительные заболевания 1103
врожденные аномалии 1102
обструкция 1103, 1104
опухоли и опухолевидные образования 1103
уретра 1113
воспалительные заболевания 1113
опухоли и опухолевидные образования 1113
Мочеточник 1102–1104
анатомия 1102
воспалительные заболевания 1103
врожденные аномалии 1102
гидроуретер 1103
дивертикулы 1103
дилатация 1103
обструкция 1103, 1104
опухоли и опухолевидные образования 1103

папиллярная переходно-клеточная карцинома 1103
склерозирующий ретроперитонеальный фиброз 1103, 1104
удвоение и расщепление 1102
Мраморная болезнь 1366–1369
Мужская половая система 1113–1136
половой член 1113
воспалительные заболевания 1114
врожденные аномалии 1113
опухоли 1114–1116
предстательная железа 1125
воспалительные заболевания 1126
доброкачественная гиперплазия 1127, 1128
нормальная анатомия и гистология 1125, 1126
опухоли 1129–1136
яички и придатки яичек 1116
влагалищная оболочка 1125
воспалительные заболевания 1117, 1118
врожденные аномалии 1116, 1117
опухоли 1119–1125
герминогенные 1119, 1121–1124
гонадобластома 1125
лимфома 1125
семенного канатика и паратестикулярные 1119
стромы полового тяжа 1124
регрессивные изменения 1117
сосудистые нарушения 1118, 1119
Мукополисахаридоз, проявления 1366
Мукоромикоз
глазница 1513
центральная нервная система 1468
Мукоэпидермоидная карцинома конъюнктивы 1516
Мультигормональная опухоль 1295
Мультиинфарктная деменция 1457, 1482
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия прогрессирующая 1468
Муцинозная карцинома молочной железы 1229, 1230
Муцинозная опухоль яичника 1183, 1184
Мышечная атрофия
прогрессирующая, боковой амиотрофический склероз 1489
спинальная 1426, 1489
Мышечная дистрофия 1427
Беккера 1427–1429
врожденная 1430
Дюшенна 1427, 1428
конечностно-поясная 1429, 1431
лице-лопаточно-плечевая 1430
окулофарингеальная 1430
сцепленная с Х-хромосомой 1427–1429
Уолкера–Варбурга 1430
Эмери–Дрейфуса 1430
Мышечное волокно
атрофия 1417, 1418
гипертрофия 1420
расщепление 1420
реакции 1419
типы 1418, 1419
Мышечные волокна
кольцевидные, миотоническая дистрофия 1429
красные рваные 1433, 1434
миоклоническая эпилепсия 1492
Мышца
глаза круговая 1514
нижних конечностей, атрофия 1422
поднимающая волос, лейомиома 1411
реиннервация 1416–1419
Мюллеров бугорок 1140, 1141
Мюллеров проток 1140, 1141
Мюллеровская муцинозная цистаденома 1183
Мюллеровская опухоль эндометрия смешанная злокачественная 1173, 1174
Мягкотканная мозоль 1374
Мягкотканный каллюс 1374

Н

Надпочечники 1295–1310
анатомия 1295
гиперплазия врожденная 1300–1302
гипоплазия врожденная 1303, 1305
заболевание коры 1295–1307
гиперфункция 1295–1302
адреногенитальный синдром 1300–1302
гиперкортицизм 1296–1299
первичный гиперальдостеронизм 1299
инциденталома 1310
киста 1310
миелолипома 1310
недостаточность 1302–1306
вторичная 1306, 1307
первичная
острая 1303
хроническая 1303–1306
причины 1302, 1303
синдром Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
опухоль 1306, 1307
аденома 1306, 1307
гиперальдостеронизм 1299, 1300
карцинома 1307
синдром Кушинга 1297–1299
инциденталома 1310
киста 1310
кора 1295–1307
миелолипома 1310
мозговое вещество 1307–1310
анатомия 1295, 1307
феохромоцитома 1307–1310
Надъядерный паралич прогрессирующий 1481
Наружная пограничная мембрана сетчатки 1526
Наружный зев шейки матки 1141
Нарушение фазы желтого тела 1162
Наследственная гипокальциурическая гиперкальциемия 1272
Наследственная мягкая тощаковая гипергликемия 1284
Наследственный изолированный гипопаратиреоз 1275
Неактивные бляшки, рассеянный склероз 1474
Неврит
зрительного нерва 1536
рассеянный склероз 1474
ретробульбарный, рассеянный склероз 1474
Неврологические последствия, метаболические нарушения 1493
Неврома
ампутационная 1426
множественная эндокринная неоплазия типа 2В 1312
Мортона 1426
псевдоневрома 1426
травматическая 1426
Невус
базально-клеточный 1332, 1333
веретеноклеточный и эпителиоидный 1320
врожденный 1320
галоневус 1320
голубой 1320
диспластический 1320–1323
конъюнктивы 1516
лентигинозный 1319
пограничный 1322
сложный 1322
меланоцитарный 1319–1321
созревание клеток 1320, 1321
Ота 1517
пигментный 1319–1321
пограничный 1319, 1320
лентигинозный 1322
сложный 1319, 1320
лентигинозный 1322
сосудистой оболочки глаза 1524
Шпица 1320
Негонококковый уретрит 1113
Недоношенные новорожденные, ретинопатия 1529
Недостаточность коры надпочечников 1302–1306
вторичная 1306, 1307
первичная
острая 1303
хроническая 1303–1306
причины 1302, 1303
синдром Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
Незидиобластоз 1294
Нейритные бляшки, болезнь Альцгеймера 1477, 1478
Нейриты Леви 1484
Нейрогипофиз 1240, 1241, 1249

Нейродегенеративные заболевания 1476–1489
атаксия Фридрейха 1487
атаксия-телеангиэктазия 1487, 1488
атрофия
бульбоспинальная 1489
множественная системная 1485
спинальная мышечная 1489
базальных ганглиев и ствола мозга 1483–1486
боковой амиотрофический склероз 1488, 1489
болезнь
Альцгеймера 1476–1481
Паркинсона 1483, 1484
Пика 1481, 1482
Хантингтона 1485, 1486
деменция
с тельцами Леви 1484
сосудистая 1482
фронтотемпоральная 1481, 1482
кортикобазальная дегенерация 1482
коры головного мозга 1476–1482
паркинсонизм 1483
поражение мотонейронов 1488, 1489
прогрессирующий надъядерный паралич 1481
спиноцеребеллярные 1486–1488
Нейромиелит зрительного нерва 1475
Нейромоторная единица
дегенерация аксонов 1416–1418
миопатия 1416, 1417, 1419
нормальная и аномальная 1416
общие реакции 1417
определение 1417
регенерация нервов и реиннервация мышц 1416–1419
сегментная демиелинизация 1416, 1417
Нейрональная дегенерация транссинаптическая 1440
Нейрональная опухоль, центральная нервная система 1500, 1501
Нейрональные болезни накопления 1489, 1490
Нейрональные включения 1440
Нейрональные гетеротопии 1445
Нейрональный цероидный липофусциноз 1490
Нейронопатия 1417
Нейронофагия 1442, 1464
Нейроны
дегенерация 1440
«красные» 1440
повреждение
острое 1440
подострое 1440
реакция на 1440
хроническое 1440
раздутые, кортикобазальная дегенерация 1482
Нейропатия 1420–1426
атаксия и пигментный ретинит 1492
бери-бери 1425
воспалительная 1420
врожденная 1421–1424
гипертрофическая 1424
двигательная и чувствительная врожденная 1421–1424
Дежерина–Сотта 1424
диабетическая 1289, 1293, 1424, 1425
периферическая 1424, 1425
зрительного нерва ишемическая передняя 1534
иммуноопосредованная 1420
компрессионная 1426
оптическая
наследственная Лебера 1536
передняя ишемическая 1534
паранеопластический синдром 1425
периферическая
ассоциированная со злокачественной опухолью 1425
воспалительная 1420
врожденная 1421–1424
диабетическая 1424, 1425
иммуноопосредованная 1420
инфекционная 1421
метаболическая 1425
метаболические заболевания 1422
нутриционная 1425
приобретенная 1424, 1425
травматическая 1426
приобретенная 1424, 1425
сенсорная подострая, паранеопластический синдром 1505
синдром Гийена–Барре 1420
токсическая 1425
травматическая 1426
уремическая 1425
чувствительная и вегетативная врожденная 1421, 1422
Нейропиля нити, болезнь Альцгеймера 1479
Нейросифилис 1463
менингососудистый 1463
паретический 1463, 1464
Нейротоксичность глюкозная 1286, 1287
Нейрофибриллы, сеть 1440, 1477, 1478
Нейрофиброма 1506
Нейрофиброматоз
тип I 1507
генетическая основа 1333
злокачественная опухоль оболочек периферических нервов 1507
нейрофиброма 1506
феохромоцитома 1309
тип II 1508
генетическая основа 1333
менингиома 1504
шваннома 1506
Нейрофибромин 1507, 1508
Нейроцитома центральная 1501
Нейроэктодермальная опухоль примитивная
генетическая основа 1406
кости 1387
Нейроэндокринная карцинома шейки матки 1157, 1158
Нейроэпителиальная опухоль дизэмбриопластическая 1501
Некетоновая кома гиперосмолярная 1290, 1292
Некроз
аваскулярный 1375, 1376
молочной железы жировой 1210, 1211
псевдоламинарный 1452
сегментарный 1419
сосочков, сахарный диабет 1289
Некролиз эпидермальный токсический 1341
Некротизирующая миелопатия ангиодисгенетическая 1460
Некротизирующая энцефалопатия подострая 1492
Некротизирующий папиллит, сахарный диабет 1289
Немалиновая миопатия 1432, 1433
Немиелинизированные нервные волокна 1416
Ненасыщенные жирные кислоты, инсулинорезистентность 1283
Неоваскуляризация
диска зрительного нерва 1529
сетчатки 1529, 1530
сосудистой оболочки глаза 1532
Неоплазия
герминативно-клеточная интратубулярная 1120
интраэпителиальная вульвы 1147–1149
интраэпителиальная простатическая 1130, 1132
интраэпителиальная цервикальная 1155–1157, 1159
множественная эндокринная
тип 1 1311
гиперпаратиреоз 1272
тип 2 1312
гиперпаратиреоз 1272
медуллярная карцинома щитовидной железы 1269
феохромоцитома 1309
Неопластическое поражение вульвы плоскоклеточное 1146–1149
Неоссифицирующая фиброма 1385, 1386
Непролиферативные заболевания молочной железы 1211, 1212, 1215
Нерв, регенерация 1416–1419
Нервная трубка, нарушение формирования 1444
Нервно-мышечная передача, нарушение 1436
Нервные волокна 1416
миелинизированные 1416
немиелинизированные 1416
слой сетчатки 1526
Нервные окончания в коже 1317

Нервы периферические, анатомия 1416
Несахарный диабет 1249
Несеминомная опухоль 1120, 1121
Несиновиальный сустав 1390
Несовершенный остеогенез 1364–1367
Нефрогенная аденома 1107
Нефрокальциноз 1273
Нефролитиаз 1273
Нефропатия
  диабетическая 1288, 1289
    морфология 1288, 1289
    эпидемиология 1292
  подагрическая 1402
  уремическая 1425
Нефросклероз, сахарный диабет 1289
Неходжкинская лимфома, глазница 1514
Нигростриарная дегенерация 1485
Нижние конечности, гангрена вследствие сахарного диабета 1288
Нижний свод конъюнктивы 1514
Ногти, изменения при псориазе 1342
Нодулярная гиперплазия предстательной железы 1127–1129
Нодулярный фасциит 1407
Нутрициональная периферическая нейропатия 1425

О

Облитерирующий эндартериит, туберкулез головного мозга 1463
Облучение
  влияние на центральную нервную систему 1494
  рак молочной железы 1217
Обструкция
  лоханочно-мочеточникового соединения 1102
  мочеточника 1103, 1104
Ограниченная микседема 1259
Ограниченный дерматит 1342, 1344
Ожирение
  висцеральное, синдром Кушинга 1298
  инсулинорезистентность 1282, 1283
  карцинома молочной железы 1218
  центральный тип, синдром Кушинга 1298
Окклюзионный тромбоз, инфаркт головного мозга 1454
Окклюзия
  вен сетчатки 1531
  центральной артерии сетчатки 1531
Окостенение внутримембранное 1363
Окситоцин 1241
Оксифильная аденома 1263, 1273
Оксифильные клетки паращитовидных желез 1271
Окулофарингеальная мышечная дистрофия 1430
Оливопонтоцеребеллярная атрофия 1485
Олигоастроцитома 1499
Олигодендроглиома 1498, 1499
  анапластическая 1498, 1499
Олигодендроциты, реакция на повреждение 1441, 1442
Олигодонтия 1364
Онихолизис 1318
Онихомикоз 1355
Опоясывающий герпес 1421
Оппозиционный рост 1363
Опросник Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT) 1215, 1217
Оптическая нейропатия
  наследственная Лебера 1536
  передняя ишемическая 1534
Опухоль
  аденоматозная
    маточных труб 1177
    паратестикулярная 1119
  Бреннера 1185, 1186
  бурая 1273, 1373
  герминогенная
    головного мозга 1503
    яичка 1119–1125
      желточного мешка 1122, 1123
      классификация и патогенез 1120
      клинические признаки 1120
      несеминомная 1120
      семинома 1121
        сперматоцитная 1122
      смешанная 1124
      тератома 1123
      факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность 1119
      хориокарцинома 1123
      эмбриональная карцинома 1122
    яичников 1179, 1180, 1186–1189
      дисгерминома 1188
      желточного мешка 1188, 1189
      смешанная 1189
      тератома 1187, 1188
      хориокарцинома 1189
      эмбриональная карцинома 1189
      эндодермального синуса 1188, 1189
  гигантоклеточная
    костей 1388, 1389
    теносиновиальная 1403, 1404
  гладких мышц 1411
    лейомиома 1411
    лейомиосаркома 1411
  десмоидная 1408
  желточного мешка
    яичка 1122, 1123
    яичника 1188, 1189
  злокачественная
    гиперкальциемия 1271
    мюллеровская эндометрия смешанная 1173, 1174
    нейропатия 1425
    оболочек периферических нервов 1507
  из δ-клеток 1295
  из зародышевых клеток
    см. Опухоль, герминогенная
  из клеток Бергера 1140, 1191
  из клеток Лейдига
    яичка 1124
    яичника 1191
  из хрящевой ткани 1378, 1381–1385
    остеохондрома 1381, 1382
    хондробластома 1383
    хондрома 1382, 1383
    хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
    хондросаркома 1384, 1385
  коры надпочечников 1306, 1307
    аденома 1306, 1307
    гиперальдостеронизм 1299, 1300
    карцинома 1307
    синдром Кушинга 1297–1299
  костей из мелких круглых клеток 1387, 1388
  Крукенберга 1192
  мезенхимальная
    мочевого пузыря 1112
    предстательной железы 1136
  меланоцитарная с неопределенным потенциалом озлокачествления 1323
  мелкокруглоклеточная десмопластическая, генетическая основа 1406
  молочной железы
    листовидная 1234, 1235
    филлоидная 1234, 1235
  мочевого пузыря 1107–1113
    вторичная 1112
    классификация 1108
    мезенхимальная 1112
    эпителиальная 1107–1112
      in situ 1107–1109
      аденокарцинома 1110
      виды 1107
      высокодифференцированная 1108, 1109
      другие 1110
      инвазивная 1110
      классификации ВОЗ и ISUP 1107, 1108
      клинические признаки 1111
      мелкоклеточная 1110
      морфология 1108–1110
      мочеточников 1103
      неинвазивная
        папиллярная 1107, 1108
        плоская 1107–1110
      низкодифференцированная 1109
      папиллярная
        карцинома 1108, 1109
        неинвазивная 1107, 1108
        папиллома 1107, 1108
        с низким потенциалом озлокачествления 1107, 1108
      педжетоидное распространение 1109

плоскоклеточная 1110
предраковые поражения 1107
предстательной железы 1135, 1136
смешанная 1110
эпидемиология и патогенез 1107, 1110, 1111
мультигормональная 1295
нейрональная, центральная нервная система 1500, 1501
нейроэктодермальная примитивная
генетическая основа 1406
кости 1387, 1388
нейроэпителиальная дизэмбриопластическая 1501
несеминомная 1120, 1121
опухолевидные образования
костей 1378–1390
аневризмальная киста 1389
гемопоэтические 1378
генетика 1378
гигантоклеточные 1388, 1389
классификация 1378
клинические признаки 1378
метастатические 1389, 1390
нейроэктодермальные 1378
примитивные 1387, 1388
неясного гистогенеза 1378
нотохордальные 1378
остеогенные 1378–1381
остеоид-остеома и остеобластома 1379
остеома 1379
остеосаркома 1379–1381
саркома Юинга 1387, 1388
фиброзные и фиброзно-костные 1378, 1385–1387
неоссифицирующая фиброма 1385, 1386
фиброзная дисплазия 1385–1387
фиброзный кортикальный дефект 1385, 1386
фибросаркома 1387
хондрогенные 1378, 1381–1385
остеохондрома 1381, 1382
хондробластома 1383
хондрома 1382, 1383
хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
хондросаркома 1384, 1385
эпидемиология 1378
мягких тканей 1404–1412
гладких мышц 1411
лейомиома 1411
лейомиосаркома 1411
из жировой ткани 1405
липома 1405
липосаркома 1405, 1406
из фиброзной ткани 1407–1409
миозит оссифицирующий 1407
нодулярный фасциит 1407
реактивная псевдосаркоматозная пролиферация 1407
фиброматозы 1408
фибросаркома 1409
классификация 1404–1406
компоненты 1406
морфология 1406
определение 1404
патогенез и общие представления 1404–1406
синовиальная саркома 1406, 1411
скелетных мышц 1410
рабдомиосаркома 1406, 1410
фиброгистиоцитарные 1409, 1410
хромосомные и генетические нарушения 1404–1406
эпидемиология 1404
остеогенная 1378–1381
остеоид-остеома и остеобластома 1379
остеома 1379
остеосаркома 1379–1381
островково-клеточная 1293, 1294
папиллярная уротелиальная с низким потенциалом озлокачествления 1107, 1108
паратестикулярная 1119
паренхимы шишковидной железы 1503
плацентарной площадки трофобластическая 1201, 1202
поверхностного эпителия яичников 1179–1186
поджелудочной железы карциноидная 1295
придатков кожи 1327–1329
секретирующая панкреатический полипептид 1295
семенного канатика и паратестикулярная 1119
скелетных мышц 1410
рабдомиосаркома 1406, 1410
стромальная
молочной железы 1233
эндометрия 1174
стромы полового тяжа
яичка 1124
яичника 1189–1192
сухожильного влагалища гигантоклеточная 1403
тератоидно-рабдоидная атипичная 1502
тюрбанная 1327
уротелиальная *см.* Опухоль, мочевого пузыря, эпителиальная
фиброгенная 1378, 1385–1387
фиброгистиоцитарная 1409, 1410
фиброзная
костей 1378, 1385–1387
молочной железы 1235
мягких тканей 1407–1409
фиброзно-костная 1378, 1385–1387
хондрогенная 1378, 1381–1385
остеохондрома 1381, 1382
хондробластома 1383
хондрома 1382, 1383
хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
хондросаркома 1384, 1385
эндодермального синуса
см. Опухоль, желточного мешка
эндокринная
G-белка сигнальный путь 1243
коры надпочечников 1306, 1307
аденома 1306, 1307
карцинома 1307
множественная эндокринная неоплазия 1311, 1312
тип 1 1311
тип 2 1312
поджелудочной железы 1293–1295
випома 1295
гастринома 1294
из α-клеток 1295
из δ-клеток 1295
инсулинома 1293, 1294
карциноидная опухоль 1295
секретирующая панкреатический полипептид 1295
щитовидной железы 1262–1270
аденома 1262–1264
карцинома 1264–1270
эндометрия смешанная мюллеровская злокачественная 1173, 1174
эпидермальная, предраковые поражения и злокачественные опухоли 1329–1334
актинический кератоз 1329, 1330
карцинома
базально-клеточная 1331–1334
плоскоклеточная 1330, 1331
эпителиальная
доброкачественная 1326–1329
акантоз черный 1326, 1327
придатков кожи 1327–1329
себорейный кератоз 1326
фиброэпителиальный полип 1327
эпителиальная киста 1327
яичника 1179–1186
яичка 1119–1125
герминогенная 1119, 1121–1124
классификация и патогенез 1119, 1120
клинические признаки 1120
несеминомная 1120
желточного мешка 1122, 1123
тератома 1123
хориокарцинома 1123
эмбриональная карцинома 1122
семинома 1121
сперматоцитная 1122
смешанная 1124
факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность 1119
гонадобластома 1125

из клеток Сертоли 1119, 1125
лимфома 1125
смешанная 1124
стромы полового тяжа 1124
яичника
гранулезо-текаклеточная 1189, 1190
из клеток Сертоли и Лейдига 1191
муцинозная 1183, 1184
поверхностного эпителия 1179, 1180
серозная 1181–1183
эндометриоидная 1184, 1185
Оральные контрацептивы, изменения эндометрия 1164
Органы малого таза, воспалительное заболевание 1143–1145
Органы Цуккеркандля 1307, 1308
Ороговевающая плоскоклеточная карцинома вульвы 1147, 1149
Орхит 1117, 1118
Осморецепторы 1241
Основная мультиклеточная единица 1363
Основной белок миелина 1423
Оссификация
вторичный центр 1363
первичный центр 1363
энхондральная 1363
Остеит
деформирующий 1370–1372
расслаивающий 1372, 1373
фиброзно-кистозный 1372
гиперпаратиреоз 1273
Остеоартрит 1391, 1392
болезнь Педжета 1371
вторичный 1391
идиопатический 1391
клинические признаки 1392
морфология 1392
патогенез 1391, 1392
первичный 1391
Остеобластома 1379
Остеобласты 1360
Остеогенез несовершенный 1364–1367
Остеогенная опухоль 1378–1381
остеоид-остеома и остеобластома 1379
остеома 1379
остеосаркома 1379–1381
Остеогенные клетки-предшественники 1360
Остеодистрофия почечная 1274, 1373, 1374
Остеоид кости 1360
Остеоид-остеома 1379
очаг 1379
Остеокальцин 1362
Остеокластома 1388, 1389
Остеокласты 1360, 1361
дисфункция 1370–1372
Остеома 1379
остеоид-остеома 1379
Остеомаляция 1372
Остеомиелит 1376, 1377
Гарре склерозирующий 1377
гнойный 1376, 1377
туберкулезный 1377
Остеонекроз 1375, 1376
Остеопетроз 1366–1369
Остеопороз 1368–1370
вторичный 1368
категории 1368
клинические признаки 1370
морфология 1369, 1370
ненагруженной конечности 1368
патогенез 1368, 1369
первичный 1368
постменопауза 1369
сенильный 1369
Остеопротегерин, гомеостаз кости 1361, 1362
Остеосаркома 1379–1381
хондробластическая 1381, 1385
Остеохондрома 1381, 1382
Остеоциты 1360, 1361
Островки Лангерганса 1276, 1277
гиперплазия 1294
Остроконечная кондилома 1353
вульвы 1146, 1147
полового члена 1114, 1115
Отек
ангионевротический 1339
вазогенный 1442
головного мозга 1442
диска зрительного нерва 1534
интерстициальный 1442
макулярный, сахарный диабет 1529
цитотоксический 1442
Отложение кристаллов пирофосфата кальция 1402, 1403
Отрицательная обратная связь 1240
Отслойка
сетчатки 1526
тракционная 1529
стекловидного тела задняя 1526, 1527, 1529
Офтальмия симпатическая 1523, 1524
Офтальмопатия
болезнь Грейвса 1252, 1258, 1259
тиреоидная 1513
Офтальмоплегия
плюс 1492, 1493
экзофтальмическая 1436
Очаг, остеоид-остеома 1379

П

Палочки, сетчатка 1526
Палочковидные клетки 1442
Пальпебральные спайки век 1514
Панникулит 1352
самоиндуцированный 1353
узловой фибрильный рецидивирующий 1152
Паннус
ревматоидный артрит 1393, 1394
эндотелиальная дистрофия роговицы 1519
Панофтальмит 1522, 1523
Панувеит 1523
Панфасцикулярная атрофия 1427
Панэнцефалит склерозирующий подострый 1468
Папаниколау, окрашивание при исследовании мазков 1152, 1153, 1159, 1160
Папиллит некротизирующий, сахарный диабет 1289
Папиллома
молочной железы 1213
мочевого пузыря 1107, 1108
плоскоклеточная 1327
вульвы 1146
сосудистого сплетения 1500
Папилломатоз 1318
Папилломатозная эпидермальная гиперплазия 1353, 1354
Папиллярная гидраденома вульвы 1149, 1150
Папиллярная карцинома
молочной железы
in situ 1222, 1223
инвазивная 1230
щитовидной железы 1265–1267
Папиллярная краниофарингиома 1249, 1250
Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы 1267
Папиллярная переходно-клеточная карцинома мочеточников 1103
Папиллярная серозная цистаденокарцинома яичника 1182
Папула 1318
Гроттона 1434
Папулез бовеноидный 1115, 1353
Параганглии
аортосимпатические 1307
брахиомерные 1307
интравагальные 1307
система 1307
Параганглиома
вненадпочечниковая 1309
наследственная 1309
Паракератоз 1318, 1329
Паракристаллиновые включения 1433
Паралич
бульбарный прогрессирующий, боковой амиотрофический склероз 1489
запирательной мышцы мочевого пузыря 1425
прогрессирующий надъядерный 1481
субботней ночи 1426
церебральный 1446
черепно-мозговых нервов 1425
Паранеопластическая нейропатия 1425
Паранеопластические синдромы, неврологические эффекты 1505
Паратестикулярная опухоль 1119
Паратиреоидный гормон 1271

гиперкальциемия 1272–1274
Паратиреоидный гормонсвязывающий белок 1271
гиперпаратиреоз 1274
Паратубарная киста 1177
Парафолликулярные клетки 1250
Паращитовидная железа 1271–1276
аденома 1272, 1273
анатомия 1271
врожденное отсутствие 1275
гиперплазия 1272
множественная эндокринная неоплазия типа 2А 1312
заболевания
гиперпаратиреоз 1271–1275
вторичный 1274
первичный 1271–1274
гипопаратиреоз 1275
множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
псевдогипопаратиреоз 1276
карцинома 1273
Паренхима, повреждение, центральная нервная система 1448
Паренхиматозное кровоизлияние 1446, 1449, 1457, 1458
Паретический нейросифилис 1463, 1464
Паркинсонизм 1483
фронтотемпоральная деменция 1481
Паротит 1118
Патология беременности и плаценты 1192–1202
гестационная трофобластическая болезнь 1198–1202
плацента
анатомия 1192–1194
имплантация 1195
инфекционные поражения 1195, 1196
при многоплодной беременности 1194, 1195
поздних сроков беременности 1194–1198
преэклампсия и эклампсия 1196–1198
пузырный занос 1198–1200
инвазивный 1200
ранних сроков беременности 1192–1194
самопроизвольный аборт 1192, 1193
трофобластическая опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
хориокарцинома 1200, 1201
эктопическая беременность 1193, 1194
Пахионихия врожденная 2-го типа 1327
Педжетоидное распространение, плоская неинвазивная уротелиальная карцинома 1109
Пемфигоид
акантолитический 1345–1348
вегетирующая 1345
вульгарная 1345–1347
морфология 1347
обыкновенная 1345–1347
паранеопластическая 1347, 1348
патогенез 1347, 1348
пластинчатая 1345–1347
эритематозная 1346
буллезный 1345, 1346, 1348, 1349
антиген 1348, 1349
глаза 1514, 1515
Пептическая язва, синдром Золлингера–Эллисона 1294
Первичное губчатое вещество 1363
Передний мозг, пороки развития 1444–1446
Передний сегмент глаза 1520–1522
глаукома 1521, 1522
катаракта 1520, 1521
функциональная анатомия 1520
эндофтальмит и панофтальмит 1522, 1523
Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва 1534
Перекрут яичка 1118
Перелом 1374, 1375
болезнь Педжета костей 1371
закрытый 1374
костей черепа 1447
оскольчатый 1374
открытый 1374
патологический 1374
полный/неполный 1374
со смещением 1374
стрессовый 1374
Перехват Ранвье 1416
Переходно-клеточная опухоль
мочевого пузыря *см.* Опухоль, мочевого пузыря, эпителиальная
мочеточников папиллярная 1103
яичников *см.* Опухоль, Бреннера
Периаксин 1423
Периваскулярные псевдорозетки в эпендимомах 1499
Перивенозный энцефаломиелит 1475
Перивентрикулярная лейкомаляция 1447
Перидуктальный мастит 1210
Перineвральная инвазия, рак предстательной железы 1131, 1132
Периневрий 1416
Периферическая нейропатия
ассоциированная со злокачественной опухолью 1425
воспалительная 1420
врожденная 1421–1424
диабетическая 1424, 1425
иммуноопосредованная 1420
инфекционная 1421
метаболическая 1425
метаболические заболевания 1422, 1423
нутриональная 1425
приобретенная 1424, 1425
травматическая 1426
Периферические нервы
анатомия 1416
болезни 1420–1426
опухоль оболочек 1505–1507
периферические нейропатии
ассоциированные со злокачественной опухолью 1425
воспалительные 1420, 1421
врожденные 1421–1424
иммуноопосредованные 1420, 1421
инфекционные 1421
метаболические заболевания 1422, 1423
метаболические и нутриональные 1425
приобретенные 1424, 1425
травматические 1426
Периферический миелиновый белок 22 1422, 1423
Пероральный тест на толерантность к глюкозе 1277
Персистирующее первичное гиперпластическое стекловидное тело 1526
Печеночная энцефалопатия 1494
Печень, преэклампсия и эклампсия 1197
Пигментация, нарушения 1318–1325
веснушки 1319
лентиго 1319
меланома 1323–1326
клинические признаки 1323, 1324
морфология 1323, 1324
патогенез 1324, 1325
прогностические факторы 1323
невус
диспластический 1320–1323
меланоцитарный 1319–1321
Пигментный виллонодулярный синовит 1403, 1404
Пигментный невус 1319–1321
Пигментный ретинит 1532
Пигментный эпителий сетчатки 1525, 1526
костная метаплазия 1536
Пиелонефрит
обструкция мочеточника 1103
сахарный диабет 1289
Пик костной массы 1363
Пика клетки 1481
Пика тельца 1481, 1482
Пиломатриксома 1328, 1329
Пингвекула 1515
Пинеалобластома 1313, 1503
Пинеалома 1313
Пинеалоцитома 1313, 1503
Пинеалоциты 1312, 1503
Пиосальпинкс 1144
Пирофосфат кальция, отложение кристаллов 1402, 1403
Питуициты 1241
Пластинка ростовая 1363

Пластинчатая кость 1362
  мозаичность 1371
Платибазия 1371
Плацента
  анатомия 1192–1194
  инфекционные поражения 1195, 1196
  многоплодная беременность 1194, 1195
  нарушения имплантации 1195
    преэклампсия 1196
  предлежание 1195
  преэклампсия и эклампсия 1197, 1198
  приращение 1195
Плексиформная нейрофиброма 1506
Плексопатия брахиальная 1425
Плеоморфная ксантоастроцитома 1498
Плеоморфная рабдомиосаркома 1411
Плоскоклеточная гиперплазия вульвы 1145
Плоскоклеточная карцинома
  влагалища 1151
  вульвы 1146–1149
  кожи 1330
  конъюнктивы 1516
  мочевого пузыря 1110
  полового члена 1115
  шейки матки 1157
Плоскоклеточная метаплазия
  мочевого пузыря 1107
  протоков молочной железы 1210
  шейки матки 1141, 1154
Плоскоклеточная папиллома
  см. Фиброэпителиальный полип
Плоскоклеточное поражение
  интраэпителиальное
    высокой степени 1155–1157, 1159
    низкой степени 1155–1157, 1159
    шейки матки 1155–1157, 1159
  неопластическое вульвы 1146–1149
Поверхностного эпителия яичников опухоль 1179, 1180
Повреждение головного мозга
  в области нанесения удара 1448
  по типу противоудара 1448
Пограничная мембрана сетчатки наружная 1526
Пограничная серозная опухоль яичника 1181, 1182
Пограничной зоны инфаркт головного мозга 1452
Пограничный буллезный эпидермолиз 1349, 1350
Пограничный невус 1319
  лентигинозный 1322
Подагра 1399–1402
  вторичная 1399
  классификация 1399
  клинические признаки 1402
  морфология 1400–1402
  патогенез 1399–1401
  первичная 1399
  псевдоподагра 1402
  тофусная 1401, 1402
Подагрическая нефропатия 1402
Подагрический артрит 1399, 1402
  клинические признаки 1402
  морфология 1400–1402
  патогенез 1399–1401
Подагрический тофус 1399–1401
Поджелудочная железа 1276–1295
  множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
  опухоль эндокринная 1293–1295
    випома 1295
    гастринома 1294
    из α-клеток 1295
    из δ-клеток 1295
    инсулинома 1293, 1294
    карциноидная 1295
    секретирующая панкреатический полипептид 1295
  сахарный диабет 1276–1293
    гомеостаз глюкозы 1278–1280
    диагностика 1276, 1277
    классификация 1277, 1278
    клинические проявления 1289–1293
    моногенные формы 1284
    морфология 1286–1289
    осложнения 1285–1287
    патогенез 1280–1284
    эпидемиология 1276
«Подмышечный хвост Спенса» 1207
Подострая мозжечковая дегенерация, паранеопластический синдром 1505
Подострая некротизирующая энцефалопатия 1492
Подострая сенсорная нейропатия, паранеопластический синдром 1505
Подострое повреждение нейронов 1440
Подострый склерозирующий панэнцефалит 1468
Подошвенный фиброматоз 1408
Ползучее замещение 1375
Полиартериит узелковый, инфаркт головного мозга 1454
Полиглюкозановые тельца 1441
Полидипсия из-за сахарного диабета 1290
Поликистозная лейкоэнцефалопатия 1447
Поликистозных яичников синдром 1177, 1178
Полимикрогирия 1445
Полимиозит 1434, 1435
Полинейропатия
  инфекционная 1421
  семейная амилоидная 1422, 1423
Полиол, нарушения пути метаболизма, 1286
Полиомиелит 1466
Полиоссальная фиброзная дисплазия 1386
Полип
  фиброэпителиальный 1327
  вульвы 1146
  мочеточников 1103
  эндометрия 1162, 1163, 1166
  эндоцервикальный 1153
Полипоидный цистит 1106
Полирадикулонейропатия воспалительная демиелинизирующая
  острая 1420
  хроническая 1421
Полирадикулопатия, ассоциированная со злокачественной опухолью 1425
Полиурия 1290
Полифагия 1290
Полиэндокринный синдром аутоиммунный
  тип 1 1275, 1304
  тип 2 1305
Половой член 1113–1116
  бовеноидный папулез 1115
  болезнь Боуэна 1115
  воспалительные заболевания 1114
  врожденные аномалии 1113
  карцинома
    in situ 1115, 1116
    инвазивная 1115, 1116
  опухоли 1114–1116
  фиброматоз 1408
Половые гормоны 1295
Половые органы
  женские *см.* Женская половая система
  мужские *см.* Мужская половая система
Понтинный миелинолиз центральный 1476
Поражение клубочков, сахарный диабет 1288, 1289
Порфирия 1349–1351, 1423
  острая интермиттирующая копропорфирия 1423
Постменопауза, изменения 1164
Постполиомиелитный синдром 1466
Посттравматическая гидроцефалия 1451
Посттравматическая деменция 1451
Потовые железы 1316
Почечная недостаточность, гиперпаратиреоз 1274
Почечная остеодистрофия 1274, 1373
Почечный артериолосклероз, сахарный диабет 1289
Почечный атеросклероз, сахарный диабет 1289
Почки
  артериолосклероз, сахарный диабет 1289
  атеросклероз, сахарный диабет 1289
  недостаточность, гиперпаратиреоз 1274
  остеодистрофия 1274, 1373
  поражение, сахарный диабет 1288, 1289
  преэклампсия и эклампсия 1197
Поясок глаза 1512

Преддиабет 1276, 1277
Предстательная железа 1125–1136
  воспалительные заболевания 1126
  гиперплазия 1127–1129
  нормальная анатомия и гистология 1125
  опухоли 1129–1135
    аденокарцинома 1129–1135
      градация и стадирование 1132
      клинические признаки 1133
      метастазы 1131
      морфология 1131
      протоковая 1135
      распространенность 1129
      этиология и патогенез 1129
    коллоидная карцинома 1135
Препроинсулин 1278
Преэклампсия 1196–1198
Придатки кожи 1316, 1317
  заболевания 1351, 1352
    розацеа 1352
    угревая сыпь 1351, 1352
  опухоль 1327–1329
Придаток яичка, воспаление 1117, 1118
Примитивная нейроэктодермальная опухоль
  генетическая основа 1406
  кости 1387
Прионные болезни 1470–1472
Прионный белок 1471
Прионы 1470
Прогестерон
  менструальный цикл 1161, 1162
  рецепторы, карцинома молочной железы 1232
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия 1468
Прогрессирующая мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз 1489
Прогрессирующий паралич
  бульбарный, боковой амиотрофический склероз 1489
  надъядерный 1481
Продукты усиленного гликирования конечные 1285
Прокаллюс 1374
Пролактинемия 1245
Пролактинома 1242, 1245, 1246
  множественная эндокринная неоплазия типа 1 1311
Пролиферативная витреоретинопатия 1527
Пролиферативные заболевания молочной железы
  без атипии 1212, 1213, 1215
  с атипией 1213–1215
Пролиферация псевдосаркоматозная реактивная 1407
Пропилтиоурацил 1250
Проптоз 1512
Простатит 1126
  гранулематозный 1126, 1127
  острый бактериальный 1126
  хронический
    абактериальный 1126
    бактериальный 1126
Простатическая интраэпителиальная неоплазия 1130
Простатический специфический антиген 1134
Протеинкиназа С, активация 1285
Протеинопатия 1441
Протозойные заболевания, центральная нервная система 1469
Проток
  мезонефральный 1140, 1141
  мюллеров 1140, 1141
  щитовидно-язычный 1270
    киста 1270
Протоковая гиперплазия атипическая 1213, 1214
Протоковая карцинома
  in situ 1222–1224
  инвазивная 1226–1228
Профиль экспрессии генов, рак молочной железы 1227, 1228, 1233
Псаммомные тельца, папиллярная карцинома щитовидной железы 1266
Псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия молочной железы 1235
Псевдоартроз *см.* Ложный сустав
Псевдогипертрофия, сцепленная с Х-хромосомой мышечная дистрофия 1428
Псевдогипопаратиреоз 1276
Псевдоламинарный некроз 1452
Псевдомиксома брюшины 1184
Псевдоневрома 1426
Псевдопалисадные структуры в глиобластоме 1497
Псевдоподагра 1402
Псевдосаркоматозная пролиферация реактивная 1407
Псевдосаркоматозный фасциит 1407
Псориаз 1342
Псориатический артрит 1397
Птеригий 1515
Пузырно-маточная фистула 1105
Пузырный занос 1198–1200
  инвазивный 1200
  полный 1198, 1199
  частичный 1198, 1199
Пузырь
  кожный 1318
    образование 1345
  субкорнеальный 1345
  субэпидермальный 1345
  супрабазальный 1345
    акантолитический 1347
Пурины, метаболизм 1399
Пустого турецкого седла синдром 1248
Пустула 1318
  спонгиоформная 1343
Пустулезный псориаз 1342
Пятна
  в виде комочков ваты, инфаркт сетчатки 1528
  на коже цвета кофе с молоком 1309, 1319, 1386, 1507
  цвета красной рыбы, серповидно-клеточная ретинопатия 1530
Пятнистая дистрофия роговицы 1519
Пятнышко, кожа 1318

Р

Рабдомиобласт 1410
Рабдомиосаркома
  альвеолярная 1406, 1410, 1411
  плеоморфная 1410
  скелетных мышц 1410
  эмбриональная
    влагалища 1152
    мочевого пузыря 1112
    скелетных мышц 1410
Радиальный рубец, молочная железа 1213
Радиальный склерозирующий аденоз молочной железы 1213
Радужная оболочка 1512, 1520
  «бомбированная» 1520, 1521
Радужные пятна, серповидно-клеточная ретинопатия 1530
Разноцветный лишай 1356
Разрыв
  нерва 1426
  ткани головного мозга 1448
Рассеянный склероз 1473–1475
  тени бляшек 1474
Рассеянный энцефаломиелит острый 1475
Расслаивающий остеит 1372, 1373
Растворимая fms-подобная тирозин-киназа 1, преэклампсия 1197
Рахит 1372
Реактивная псевдосаркоматозная пролиферация 1407
Реактивный артрит 1397
Реакция аутоиммунная, ревматоидный артрит 1394, 1395
Ревматоидные узелки 1393, 1394
Ревматоидный артрит 1393–1396
  артритогенный антиген 1394
  аутоиммунная реакция 1394
  генетическая предрасположенность 1394
  клинические признаки 1395
  морфология 1393
  патогенез 1394
  эпидемиология 1393
Ревматоидный васкулит 1393
Ревматоидный спондилит *см.* Спондилоартрит
Ревматоидный фактор 1393
Резистентность к тиреоидным гормонам 1253
Реиннервация мышц 1416–1419
Рейтера синдром
  артрит 1397

уретрит 1113
Ресничное тело 1512, 1520
сахарный диабет 1527, 1529
Ретинальный васкулит 1530
Ретинит 1532
пигментный 1532
Ретинобластома 1533
Ретинопатия
диабетическая 1292, 1528–1530
лучевая 1530
недоношенных 1529, 1530
серповидно-клеточная 1530
Ретробульбарный неврит, рассеянный склероз 1474
Ретролентальная фиброплазия 1530
Ретроперитонеальный фиброз мочеточников склерозирующий 1103
Рефлюкс везикоуретеральный 1105
Рецептор
γ, активирующий пролиферацию пероксисом, инсулинорезистентность 1283
активатора ядерного фактора каппа B, гомеостаз кости 1361, 1362
андрогеновый, рак предстательной железы 1129
ацетилхолина, миастения гравис 1436, 1437
гормона
тиреоидного 1250, 1251
щитовидной железы 1250, 1251
сульфонилмочевины 1279
фактора роста фибробластов 3, ахондроплазия 1365
эстрогеновый, рак молочной железы 1215, 1217, 1220, 1221, 1228, 1232
Рецидивирующий фибрильный узловой панникулит 1152
Роговица 1517–1520
водянка 1518, 1519
дегенеративные и дистрофические заболевания 1518–1520
дистрофия
Авеллино 1519, 1520
зернистая 1519
полиморфная задняя 1518
пятнистая 1519
Рейса–Бюклера 1518
стромальная 1519
эндотелиальная 1519
кератит и язвы 1518
мембрана Боумена 1517
строма 1517, 1518
функциональная анатомия 1512, 1517, 1518, 1520
язва 1518
Роговичные отложения 1522
Роговые кисты 1326
Розацеа 1352
Рост оппозиционный 1363
Ростовая пластинка 1363
Рубец 1318
радиальный, молочная железа 1213
Рудименты молочной линии 1207

С

Саблевидная голень 1377
Сальпингит
гнойный 1176
острый 1144
туберкулезный 1176
хронический фолликулярный 1144
Сальпингоофорит 1144
Самоиндуцированный панникулит 1353
Самопроизвольный аборт 1192, 1193
Саркома
альвеолярная мягкотканная, генетическая основа 1405, 1406
ботриоидная
влагалища 1152
мочевого пузыря 1112
скелетных мышц 1410
Капоши, веко 1515
молочной железы 1235
мочевого пузыря 1112
мягких тканей, хромосомные и генетические аномалии 1404–1406
светлоклеточная, генетическая основа 1406
синовиальная 1406, 1411
стромальная 1174
эндометрия 1169
Юинга 1378, 1385, 1387
генетическая основа 1406
Саркоплазматическая масса, миотоническая дистрофия 1429
Сахарный диабет 1276–1293
взрослого типа у молодых 1284
гестационный 1284
гомеостаз глюкозы 1278–1280
диагностика 1276, 1277
инсулинозависимый 1280
классификация 1277, 1278
липоатрофический 1285
моногенные формы 1284, 1285
морфология 1286–1289
определение 1276
осложнения 1285–1287
патогенез 1280–1284
перманентный новорожденных 1284
преддиабет 1276, 1277
причины 1277, 1278
симптомы 1289–1293
синдром сахарного диабета и глухоты, наследуемый по материнской линии 1278, 1284
сосудистые заболевания сетчатки 1528–1530
тип I 1277, 1278, 1292
патогенез 1280–1282
симптомы 1290, 1291
тип II 1277, 1278, 1292
патогенез 1282–1284
симптомы 1290
эпидемиология 1276
ювенильный 1280
Светлоклеточная аденокарцинома
влагалища 1151
яичника 1185
Светлоклеточная саркома, генетическая основа 1406
Свищевой ход 1376, 1377
Себорейный дерматит 1343
Себорейный кератоз 1326
Сегментарная демиелинизация 1416, 1417
Сегментарный некроз 1419
Секвестр 1376, 1377
Семейная амилоидная полинейропатия 1422, 1423
Семейная дисавтономия 1422
Семейная инсомния фатальная 1470, 1472, 1473
Семенной канатик, опухоль 1119
Семинома 1121
анапластическая 1122
сперматоцитная 1121
Сенильные бляшки, болезнь Альцгеймера 1477
Сенсорная нейропатия подострая, паранеопластический синдром 1505
Серозная опухоль яичника пограничная 1181, 1182
Серонегативные спондилоартропатии 1397
Серповидно-клеточная ретинопатия 1530
Сетчатка 1524–1533
васкулит 1530
возрастная макулярная дегенерация 1512, 1531, 1532
инфаркт 1527, 1528
колбочки 1526
кровоизлияние 1526
лимфома 1533
неоваскуляризация 1529, 1530
окклюзия
вен 1531
центральной артерии 1531
опухоли 1533
отслойка 1526
тракционная 1529
пигментный эпителий 1525, 1526
костная метаплазия 1536
пограничная мембрана 1526
наружная 1526
слой
внутренний
сетчатый 1526
ядерный 1526
наружный
сетчатый 1526
ядерный 1526
сосудистые заболевания 1527–1531
васкулит 1530
гипертензия 1527, 1528
окклюзия центральной артерии и вены сетчатки 1531
ретинопатия
диабетическая 1528–1530

лучевая 1530
недоношенных 1529, 1530
серповидно-клеточная 1530
сахарный диабет 1528–1530
функциональная анатомия 1512, 1524, 1526
экссудаты 1526
Сигнального белка агути ген, меланома 1325
Сигнальный путь
MAP-киназы, папиллярная карцинома щитовидной железы 1265
PI3K/AKT
меланома 1325
фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265
WNT/β-катенина, гомеостаз кости 1361
Симпатическая офтальмия 1523, 1524
Симптом
Ауспитца 1343
«вишневой косточки» 1531
Дарье 1337
Лезера–Трелата 1326
Хвостека, гипокальциемия 1275
Синартроз 1390
фиброзный 1391
хрящевой 1390
Синдром
X 1293
адреногенитальный 1300–1302
аутоиммунный полиэндокринный
тип 1 1275, 1304
тип 2 1305
Бёрта–Хога–Дьюба 1327
Ваарденбурга 1364
Вермера 1311
Вернике–Корсакова 1493
водянистой диареи, гипокалиемии и ахлоргидрии 1295
Гарднера, остеома 1379
Гийена–Барре 1420
Горлина 1332, 1333, 1507
Грейга 1364
дисплазии ногтей и надколенника 1364
диспластического невуса 1321
Золлингера–Эллисона 1294, 1295
избыточной секреции антидиуретического гормона 1249
Каудена 1333
опухоли центральной нервной системы 1507
Кеннеди 1489
Кернса–Сейра 1492, 1493
Конна 1299
Корсакова 1493
Крузона 1364
Кушинга 1295
АКТГ-зависимый 1296
АКТГ-независимый 1296
клинические признаки 1297, 1298
морфология 1297, 1298
патогенез 1247, 1296, 1297
ятрогенный 1296
Ламберта–Итона 1437
паранеопластический синдром 1505
Леш–Найхена, сцепленный с X-хромосомой 1399
Лея 1492
Ли–Фраумени
опухоли центральной нервной системы 1507
остеосаркома 1379
рак молочной железы 1219, 1220
Маккуна–Олбрайта, фиброзная дисплазия 1386
Маффуччи 1382, 1383
метаболический 1293
множественной эндокринной неоплазии 1311
множественных наследственных экзостозов 1381
Мьюир–Торре 1333
невоидной базально-клеточной карциномы 1332, 1333
Нельсона 1247
ножки головного мозга Керногана 1443
остеопороза и псевдоглиомы 1364, 1365
паранеопластический, неврологические эффекты 1505
Пендреда 1253
Пламмера 1261
поликистозных яичников 1177, 1178
постполиомиелитный 1466
пустого турецкого седла 1248
Райли–Дея 1422
Рейтера
артрит 1397
уретрит 1113
«респираторного головного мозга» 1452
сахарного диабета и глухоты, наследуемый по материнской линии 1278, 1284
Сезари 1336
Сиппла 1312
сольтеряющий *см.* Адреногенитальный синдром
Стерджа–Вебера, глаукома 1521
Стивенса–Джонсона 1341
Стиклера 1364
Стюарта–Тревеса 1235
тестикулярной дисгенезии 1120
трансфузионный фето-фетальный 1195
туннельный 1426
Тюрко 1507
ульнарно-маммологический 1364
Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
бактериальный менингит 1461
Холта–Орама 1364
хронической тазовой боли 1105
Шихена 1248
Штейна–Левенталя 1177
Синехия глаза 1522
Синовиальная жидкость 1391
Синовиальная киста 1403
Синовиальная оболочка 1391
Синовиальная саркома 1406, 1411
Синовиальный сустав 1390
Синовиоциты 1391
Синовит виллонодулярный пигментный 1403, 1404
Синполидактилия 1364
Синхондроз 1391
Синцитиотрофобласт 1193
Сирингобульбия 1446
Сирингома 1328
Сирингомиелия 1446
Система гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, гомеостаз 1251
Системная атрофия множественная 1485
Сифилис
костей 1377
нейросифилис 1463
эпидидимит и орхит 1118
Скелетные мышцы, болезни 1426–1437
денервационная атрофия 1426
миопатии
ассоциированные с врожденными нарушениями метаболизма 1431
воспалительные 1434
врожденные 1431
ионных каналов 1429
токсичные 1436
мышечные дистрофии 1427
нарушения нервно-мышечной передачи 1436
опухоль 1410
рабдомиосаркома 1406, 1410
Склера 1512, 1517
Склеральное вдавление 1526
Склерит задний 1513
Склероз
боковой амиотрофический 1488, 1489
рассеянный 1473–1475
тени бляшек 1474
туберозный 1333, 1508
кортикальные туберсы 1508
хрусталика ядерный 1521
Склерозирующий дакриоаденит 1513
Склерозирующий лимфоцитарный лобулит 1211
Склерозирующий остеомиелит Гарре 1377
Склерозирующий панэнцефалит подострый 1468
Склерозирующий ретроперитонеальный фиброз мочеточников 1103
Слезная железа добавочная 1514, 1515
Слизистые оболочки, меланома 1323
Сложный невус 1319, 1320
лентигинозный 1322
Смегма 1114, 1115

Смешанная копропорфирия 1423
Смешанная мюллеровская опухоль эндометрия злокачественная 1173, 1174
Смешанная опухоль яичка 1124
Созревание клеток эпидермиса, нарушения 1338
Солитарная нейрофиброма 1506
Солитарный узел щитовидной железы 1262
Сольтеряющий синдром
см. Адреногенитальный синдром
Соматостатин, продукция 1277
Соматостатинома 1295
Соматотропная аденома 1242, 1246
Соматотропные клетки 1240
Сосок
болезнь Педжета 1223, 1224
врожденная инверсия 1208
выделения 1208, 1209
дополнительный 1207
Сосудистая деменция 1457, 1482
Сосудистая оболочка глаза 1523–1525
инфаркт 1527
меланома 1524, 1525
невус 1524
неоваскуляризация 1532
опухоли 1523, 1524
увеит 1523, 1524
Сосудистое сплетение, карцинома 1500
Сосудистые заболевания яичка и придатков яичка 1119
Сосудистые мальформации, головной мозг 1460
Сосуды пальцев, ревматоидный артрит 1394
Сотрясение головного мозга 1447
Спайки век 1514
Сперматоцеле 1125
Сперматоцитная семинома 1121
Спинальные мышечные атрофии 1426, 1489
Спинальный дизрафизм 1444
Спинной мозг
инфаркт 1456
травма 1451
Спиноцеребеллярная атаксия 1487
Спиноцеребеллярная дегенерация 1486
Спиронолактоновые тела 1300
Спонгиоз 1318
Спонгиозный дерматит 1340
Спонгиоформные пустулы 1343
Спондилит ревматоидный 1397
Спондилоартрит 1397
Спондилоартропатии серонегативные 1397
Статин-индуцированная миопатия 1436
Стафилококк золотистый
см. Staphylococcus aureus
Стафилома 1517, 1535
Ствол мозга
глиомы 1498
кровоизлияние вторичное 1443
нейродегенеративные заболевания 1483–1486
болезнь Паркинсона 1483, 1484
болезнь Хантингтона 1485, 1486
деменция с тельцами Леви 1484
множественная системная атрофия 1485
паркинсонизм 1483
Стеатоцистома
множественная 1327
простая 1327
Стекловидное тело
анатомия 1526
гиперпластическое первичное персистирующее 1526
задняя отслойка 1526, 1527, 1529
Стероидная миопатия 1436
Сторожевой лимфатический узел, биопсия, рак молочной железы 1231
Стригущий лишай *см.* Дерматофития
Стрии
на коже живота, синдром Кушинга 1298
Уикхема 1344
Хааба 1519
Строма роговицы 1517, 1518
Стромальная опухоль
молочной железы 1233
эндометрия 1174
Стромальная саркома 1174
Стромальный гипертекоз 1177, 1178
Стромальный миоз эндолимфатический 1174
Стромальный узелок эндометрия 1174
Струма лимфоматозная, тиреоидит Хашимото 1255
Субарахноидальное кровоизлияние 1459, 1460
Субареолярный абсцесс рецидивирующий 1210
Субдуральная гематома 1449, 1450
Субдуральная эмпиема 1462
Субкорнеальный пузырь 1345
Субпериостальная хондрома 1382
Субпериостальный абсцесс 1376
Субстраты белковые рецептора инсулина 1280
Субфалькс вклинение мозга 1443
Субхондральная киста 1392
Субэпендимома 1500
Субэпидермальный пузырь 1345
Сульфонилмочевины рецептор 1279
Супрабазальный пузырь 1345
акантолитический 1347
Сустав 1390–1404
анатомия 1391
артрит 1391–1403
анкилозирующий спондилоартрит 1397
ассоциированный с энтеритом 1397
бактериальный 1398
болезнь Лайма 1398
вирусный 1398, 1399
инфекционный 1398, 1399
остеоартрит 1391, 1392
отложение кристаллов пирофосфата кальция 1402, 1403
солей 1399–1403
подагрический 1399–1402
псориатический 1397, 1398
ревматоидный 1393–1396
серонегативные спондилоартропатии 1397
синдром Рейтера 1397
тофусный 1400, 1401
туберкулезный 1398
ювенильный идиопатический 1396, 1397
болезнь дегенеративная 1391, 1392
классификация 1390
опухоли и опухолевидные образования 1403
гигрома и синовиальные кисты 1403
теносиновиальная гигантоклеточная опухоль 1403, 1404
полостной 1390
солидный 1390
Суставные мыши 1392
Суставы Шарко 1464
Сухожильное влагалище, гигантоклеточная опухоль 1403
Сухожильный ганглий 1403
Сухотка спинная 1464
Сыпь угревая 1351, 1352

Т

Тазовой боли хронический синдром 1105, 1106
Танатофорная карликовость 1364, 1365
Тау-белок
болезнь Альцгеймера 1476–1478, 1480
кортикобазальная дегенерация 1482
фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом 1481
Текома яичников 1190
Тела
кетоновые 1290
спиронолактоновые 1300
Телеангиэктазия капиллярная 1460
Тело
желтое 1140, 1177
мозолистое, агенезия 1445, 1446
Тельца
амилоидные 1441
Бабеша–Негри 1466, 1467
гломерулярные в глиобластоме 1497
коллоидные 1345
Колл–Экснера в гранулезноклеточной опухоли 1189, 1190
Лафоры 1441
Леви 1440

болезнь Паркинсона 1483
деменция 1484
Пика 1481, 1482
полиглюкозановые 1441
псаммомные, папиллярная карцинома щитовидной железы 1266
Сиватта 1345
Хирано, болезнь Альцгеймера 1479
цитоидные 1528
Шиллера–Дюваля, опухоль эндодермального синуса 1187
эмбриоидные 1189
Тени бляшек, рассеянный склероз 1474
Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль 1403
Теория развития эндометриоза метапластическая 1165
Тератоидно-рабдоидная опухоль атипичная 1502
Тератома
яичка 1123
яичника кистозная 1186, 1187
Тест
пероральный на толерантность к глюкозе 1277
подавления альдостерона 1300
Тетания гипокальциемическая 1275
Тиамин, дефицит *см.* Дефицит, витамина, B_1
Тиреоидит 1254–1258
безболевой 1257
гранулематозный 1257
де Кервена 1257
инфекционный 1255
лимфоцитарный 1257
определение 1254
подострый
гранулематозный 1257
лимфоцитарный 1257
послеродовой 1257
Риделя 1258
Хашимото 1255, 1256
Тиреоидный криз 1252
Тиреоидный фактор транскрипции 2 1253
Тиреоидстимулирующий иммуноглобулин, болезнь Грейвса 1258
Тиреоид-чувствительные участки целевых генов 1250, 1251
Тиреотоксикоз 1251
Тиреотоксическая миопатия 1436
Тиреотропин 1250, 1251
гипертиреоз 1251
микседема 1254
Тиреотропин-рилизинг-гормон 1251
Тиреотропные клетки 1241
Тиреотропный гормон 1250, 1251
гипертиреоз 1251
микседема 1254
Тирозинкиназа 1 растворимая fms-подобная, преэклампсия 1197
Тироксин 1250, 1251
Токсическая миопатия 1436
Токсическая нейропатия 1425
Токсические поражения, влияние на центральную нервную систему 1494
Токсический эпидермальный некролиз 1341
Токсоплазмоз головного мозга 1469, 1470
Тофус подагрический 1399–1401
Трабекулярная сеть 1512, 1520
Травматическая неврома 1426
Травматическая нейропатия 1426
Травматические повреждения, центральная нервная система 1447–1451
диффузное повреждение аксонов 1449
паренхимы 1448
перелом костей черепа 1447
последствия 1451
сосудов 1449–1451
сотрясение головного мозга 1447
спинного мозга 1451
Транскрипции фактор 7, подобный фактору 2, сахарный диабет типа II 1282
Трансмиссивная губкообразная энцефалопатия 1470–1473
Транссинаптическая нейрональная дегенерация 1440
Транстиретин, семейная амилоидная полинейропатия 1422
Трахома 1515
Третий желудочек, коллоидная киста 1500
Трийодтиронин 1250, 1251
Тритон-опухоль 1507
Трихолеммальная киста 1327
Трихолеммома 1327
Трихомонада влагалищная 1143
Трихоэпителиома 1328
Тромбоз окклюзионный, инфаркт головного мозга 1454
Трофобластическая опухоль плацентарной площадки 1201, 1202
Трубная беременность 1193
Туберкулез
головного мозга 1463
эпididимит и орхит 1117, 1118
Туберкулезный адреналит 1305
Туберкулезный артрит 1398
Туберкулезный менингит 1463
Туберкулезный остеомиелит 1377
Туберкулезный сальпингит 1176
Туберкулезный цистит 1105
Туберкулома 1463
Туберозный склероз 1333, 1508
кортикальные туберсы 1508
Тубооваариальный абсцесс 1144
Тубулярная карцинома молочной железы 1229, 1230
Туннельный синдром 1426

У

Увеит 1523, 1524
гранулематозный 1523
хрусталик-индуцированный 1521
Угарный газ, токсическое поражение центральной нервной системы 1494
Угревая сыпь 1351, 1352
Угри, вызванные *Propionibacterium acnes* 1351
Узел 1318
Гебердена 1392
Узелки
Лиша 1507
микроглиальные, энцефалит 1442
арбовирусный 1464, 1465
вызванный вирусом иммунодефицита человека 1467
Улегирия 1447
Ультрафиолетовые лучи, плоскоклеточная карцинома кожи 1330
Уратов кристаллы, подагрический артрит 1399, 1401, 1402
Урахус 1105
киста 1105
Уремическая нейропатия 1425
Уретерит 1103
кистозный 1103
фолликулярный 1103
Уретра 1113
анатомия 1102
воспалительные заболевания 1113
карункул 1113
карцинома 1113
опухоли и опухолевидные образования 1113
Уретрит 1113
гонококковый 1113
негонококковый 1113
Уроплакины 1102
Уротелиальная опухоль *см.* Опухоль, мочевого пузыря, эпителиальная
Уротелий 1102
Утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, сахарный диабет 1288
Ушиб головного мозга 1448

Ф

Фаза желтого тела, нарушение 1162
Факолиз 1521
Фактор
ангиогенный, преэклампсия 1197
антиангиогенный, преэклампсия 1197
глиальный нейротрофический, множественная эндокринная неоплазия типа 2А 1312
зобогенный 1250, 1260
колониестимулирующий макрофагальный, гомеостаз кости 1361, 1362
некроза опухоли, ревматоидный артрит 1395

окружающей среды, рак молочной железы 1218
ревматоидный 1393
регрессии мюллеровых протоков и крипторхизм 1116
роста кератиноцитов, доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1128
транскрипции
2 тиреоидный 1253
7, подобный фактору 2, сахарный диабет типа II 1282
Фаллопиевы трубы *см.* Маточные трубы
Фасциит
нодулярный 1407
псевдосаркоматозный 1407
Фасцикуляция, боковой амиотрофический склероз 1489
Фатальная семейная инсомния 1470, 1472, 1473
Феномен
Кебнера 1343, 1344
Труссо, гипокальциемия 1275
Феохромоцитома 1307–1310
вненадпочечниковая 1308
гипертензия 1308, 1310
двухсторонняя 1308
злокачественная 1308
клинические признаки 1310
множественная эндокринная неоплазия типа 2 1312
морфология 1308–1310
наследственный синдром 1308, 1309
определение 1307
правило 10% 1308
Фето-фетальный трансфузионный синдром 1195
Фиброаденома молочной железы 1234
Фиброгенные опухоли 1378, 1385–1387
Фиброгистиоцитарная опухоль 1409, 1410
Фиброз
лептоменингеальный 1461
молочной железы 1211
мочеточников ретроперитонеальный склерозирующий 1103
Фиброзная гистиоцитома 1334–1336, 1410
доброкачественная 1334, 1335, 1409
злокачественная 1410
Фиброзная дисплазия 1385–1387
моноссальная 1386
полиоссальная 1386
Фиброзная опухоль
костей 1378, 1385–1387
молочной железы 1235
мягких тканей 1407–1409
Фиброзно-кистозное изменение молочной железы 1211, 1215
Фиброзно-костная опухоль 1378, 1385–1387
Фиброзный кортикальный дефект 1385, 1386
Фиброзный синартроз 1391
Фиброид 1174
Фиброма
неоссифицирующая 1385, 1386
хондромиксоидная 1383, 1384
яичников 1190, 1191
Фиброматоз
глубокий 1408, 1409
ладонный 1408
молочной железы 1235
мягких тканей 1408, 1409
поверхностный 1408
подошвенный 1408
полового члена 1408
Фиброплазия ретролентальная 1530
Фибросаркома 1387
врожденная, генетическая основа 1406
мягких тканей 1409
яичников 1191
Фибротекома яичников 1190
Фиброэпителиальный полип 1327
вульвы 1146
мочеточников 1103
Физис 1363
Физическая нагрузка и рак молочной железы 1218
Филлоидная опухоль молочной железы 1234, 1235
Фимоз 1114
Фистула пузырно-маточная 1105
Фолликул волосяной 1316, 1317
Фолликулярная аденома щитовидной железы 1262–1264, 1267, 1268
Фолликулярная карцинома щитовидной железы 1265, 1267–1269
Фолликулярная киста 1177
Фосфорибозилпирофосфат, подагра 1400
Фрамбезия, инфекция костей скелета 1377
Фронтотемпоральная деменция 1481, 1482
Фтизис 1536
Фукса дистрофия 1519
Функциональные нарушения эндометрия 1162, 1163

Х

Халазион 1514
Хашитоксикоз 1256
Хвостека симптом, гипокальциемия 1275
Хейлит актинический 1329
Хилоцеле 1125
Химический менингит 1461, 1462
Хлорохин, миопатия 1436
Хондробластическая остеосаркома 1380, 1385
Хондробластома 1383
Хондрогенная опухоль 1378, 1381–1385
остеохондрома 1381, 1382
хондробластома 1383
хондрома 1382, 1383
хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
хондросаркома 1384, 1385
Хондродисплазия метафизарная Шмида 1384
Хондрокальциноз 1402, 1403
Хондрома 1382, 1383
субпериостальная 1382
юкстакортикальная 1382
Хондромиксоидная фиброма 1383, 1384
Хондроплазия метафизарная Янсена 1364
Хондросаркома 1384, 1385
внескелетная миксоидная 1406
дедифференцированная 1384
мезенхимальная 1384
светлоклеточная 1384
Хондроциты 1391
Хориоамнионит 1195
Хориоидпапиллома 1500
Хориокарцинома
матки 1200, 1201
яичка 1123
яичника 1189
Хориона ворсины 1192, 1193
Хроматолиз центральный 1440
Хромаффинные клетки 1307
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия 1421
Хроническое повреждение нейронов 1440
Хрусталик 1520
катаракта 1520
ядерный склероз 1521
Хрусталик-индуцированный увеит 1521
Хрящ
века
верхнего 1514
нижнего 1514
гиалиновый 1391
Хрящевой синартроз 1390

Ц

Целлюлит глазничный 1513
Центральная артерия сетчатки, окклюзия 1531
Центральная нейроцитома 1501
Центральная нервная система 1440–1509
ангиит первичный 1454
гидроцефалия 1442, 1443
демиелинизирующие заболевания 1473–1476
нейромиелит зрительного нерва 1475
рассеянный склероз 1473–1475
центральный понтинный миелинолиз 1476

энцефаломиелит
геморрагический некротизирующий острый 1475
рассеянный острый 1475
инфекции 1460
абсцесс
головного мозга 1462
эпидуральный 1462
менингоэнцефалит
вирусный 1464–1469
грибковый 1468, 1469
хронический бактериальный 1463
острый локальный гнойный процесс 1462, 1463
острый менингит 1460, 1461
протозойные 1469, 1470
субдуральная эмпиема 1462
мальформации и пороки развития 1444–1446
задней черепной ямки 1446
нервной трубки 1444
переднего мозга 1444–1446
сирингомиелия и гидромиелия 1446
метаболические заболевания
болезнь
Александера 1491
Альперса 1493
Канавана 1491
Краббе 1490, 1491
Пелицеуса–Мерцбахера 1491
Тея–Сакса 1490
генетические 1489–1493
гипергликемия 1494
гипогликемия 1493
дефицит витаминов 1493
лейкодистрофия 1490–1492
миоклоническая эпилепсия с рваными красными мышечными волокнами 1492
митохондриальная энцефаломиопатия 1490, 1492, 1493
нейрональные болезни накопления 1489, 1490
печеночная энцефалопатия 1494
приобретенные 1493–1495
синдром
Кернса–Сейра 1492, 1493
Лея 1492
нейродегенеративные заболевания 1476–1489
атаксия Фридрейха 1487
атаксия-телеангиэктазия 1487, 1488
атрофия
бульбоспинальная 1489
множественная системная 1485
спинальная мышечная 1489
базальных ганглиев и ствола мозга 1483–1486
боковой амиотрофический склероз 1488, 1489
болезнь
Альцгеймера 1476–1481
Паркинсона 1483, 1484
Пика 1481, 1482
Хантингтона 1485, 1486
деменция
с тельцами Леви 1484
сосудистая 1482
фронтотемпоральная 1481, 1482
кортикобазальная дегенерация 1482
коры головного мозга 1476–1482
паркинсонизм 1483
поражение мотонейронов 1488, 1489
прогрессирующий надъядерный паралич 1481
спиноцеребеллярные 1486–1488
опухоль 1495–1509
астроцитома 1495–1498
атипичная тератоидно-рабдоидная 1502
герминогенная 1503
глиомы 1495–1500
медуллобластома 1501, 1502
менингиома 1503–1505
метастатическая 1505
нейрональная 1500, 1501
нейрофиброма 1506, 1507
низкодифференцированная 1501, 1502
оболочек периферических нервов 1505–1507
паренхимы
другие 1502, 1503
шишковидной железы 1503
первичная лимфома 1502
синдромы
наследственные 1507–1509
паранеопластические 1505
шваннома 1506
эпендимома 1499, 1500
эпидемиология 1495
отек головного мозга 1442
патология клеток 1440–1442
повреждение головного мозга
в перинатальном периоде 1446, 1447
повышенное внутричерепное давление и дислокация 1443, 1444
токсические поражения 1494, 1495
травматические повреждения 1447–1451
аксонов диффузные 1449
в перинатальном периоде 1446, 1447
головного мозга
разрыв ткани 1448
сотрясение 1447
ушиб 1448
паренхимы 1448, 1449
перелом костей черепа 1447
по типу противоудара 1448
последствия 1451
сосудов 1449–1451
спинного мозга 1451
трансмиссивная губкообразная энцефалопатия 1470–1472
цереброваскулярные заболевания 1451–1460
внутричерепное кровоизлияние 1457–1460
гипертензивные 1456, 1457
гипоксия, ишемия, инфаркт 1451, 1453–1455
Центральный понтинный миелинолиз 1476
Центральный хроматолиз 1440
Центронуклеарная миопатия 1432
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1155–1157, 1159
Цервицит 1143, 1152
Церебральная амилоидная ангиопатия 1457, 1458, 1479
Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией 1457, 1458
Церебральная гипоксия 1451
Церебральная ишемия общая 1452, 1453
Церебральный паралич 1446
Цереброваскулярные заболевания 1451–1460
внутричерепное кровоизлияние 1457–1460
гипертензивные 1456, 1457
гипоксия, ишемия, инфаркт 1451
Цероидный липофусциноз нейрональный 1490
Циклитическая мембрана 1536
Циклофосфамид, рак мочевого пузыря 1111
Цилиндрома 1327, 1328
Цилиохориоидальный выпот 1536
Цистаденокарцинома яичника 1179
муцинозная 1183
серозная папиллярная 1182, 1183
Цистаденома яичника
муцинозная 1183
мюллеровская 1183
серозная 1181–1183
Цистаденофиброма яичника 1185
Цистит
геморрагический 1105
железистый 1106, 1107
интерстициальный 1105, 1106
кистозный 1106, 1107
лучевой 1105
малакоплакия 1106
острый и хронический 1105
полипоидный 1106
туберкулезный 1105
эозинофильный 1105
Цистосаркома филлоидная 1234
Цистоцеле 1102
Цитоидные тельца 1528
Цитомегаловирус, энцефалит 1466

Цитотоксический отек 1442
Цитотрофобласт 1193
Цитруллинированные белки, ревматоидный артрит 1394, 1395

Ч

Черепная ямка задняя, пороки развития 1446
Черепно-мозговые нервы, паралич 1425
«Черная лучистость», серповидно-клеточная ретинопатия 1530

Ш

Шарко суставы 1464
Шаровидные клетки, болезнь Краббе 1490, 1491
Шванновские клетки 1416
Шванноз 1508
Шваннома 1506
  эпителиоидная злокачественная 1507
Шейка матки 1152–1159
  анатомия 1140, 1141
  влагалищная часть 1140
  воспалительные заболевания 1152
  железисто-плоскоклеточный переход 1141
  карцинома 1157–1160
    железисто-плоскоклеточная 1155
    клинические признаки 1158
    морфология 1157, 1158
    патогенез
      вирус папилломы человека 1153–1157
      цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1155–1157
    скрининг и профилактика 1153, 1158, 1159
    стадирование 1158
    эпидемиология 1152
  наружный зев 1141
  плоскоклеточная метаплазия 1141
  плоскоклеточное интраэпителиальное поражение 1155–1157, 1159
  предраковые поражения и злокачественные опухоли 1153
    карцинома шейки матки 1157–1160
    патогенез 1153–1155
    цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1155–1157
  развитие 1140, 1141
  эндоцервикальный полип 1153
Шистосомоз, рак мочевого пузыря 1111
Шишковидная железа 1312
  герминома 1313
  опухоль паренхимы 1503
Шлеммов канал 1512, 1520

Щ

Щелевидная киста Ратке 1248
Щелевидные кровоизлияния 1456
Щитовидная железа 1250–1270
  автономность 1250
  агенезия 1253
  аденома 1262
    фолликулярная 1262–1264, 1267, 1268
  анатомия 1250
  гипоплазия 1253
  заболевания 1250–1270
    болезнь Грейвса 1252, 1258–1260
    врожденные аномалии 1270
    гипертиреоз 1251–1253
    гипотиреоз 1253, 1254
      кретинизм 1254
      микседема 1254
    зоб 1250, 1260–1262
      дисморфогенетический 1253
      диффузный нетоксический 1260, 1261
      многоузловой 1260–1262
    опухоли 1262–1270
      аденома 1262–1264
      карцинома 1264–1270
    тиреоидит 1254
      инфекционный 1255
      определение 1254
      подострый гранулематозный 1257
      подострый лимфоцитарный 1257
      послеродовой 1257
      Риделя 1258
      Хашимото 1255, 1256
  карцинома 1264–1270
    анапластическая 1265, 1269
    медуллярная 1269
      множественная эндокринная неоплазия типа 2 1270
    папиллярная 1264, 1265
    патогенез 1264
    типы 1264
    фолликулярная 1265, 1267–1269
    эпидемиология 1264
  папиллярная микрокарцинома 1267
  солитарный узел 1262, 1263
Щитовидно-язычный проток 1270
  киста 1270

Э

Экзематозный дерматит 1340, 1341
Экзостоз 1381, 1382
  эккринный 1327
Экзофтальмическая офтальмоплегия 1436
Экзоцитоз 1318
Эккринная карцинома 1329
Эклампсия 1196–1198
Экскориация 1318
Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит 1473
Экстрофия мочевого пузыря 1104, 1105
Эктопическая беременность 1193, 1194
Эктоцервикс 1140
Элшнига жемчужины 1527
Эмболия
  жировая множественная 1454
  инфаркт головного мозга 1454
Эмбриоидные тельца 1189
Эмбриональная карцинома
  яичка 1122, 1123
  яичника 1189
Эмбриональная рабдомиосаркома
  влагалища 1152
  мочевого пузыря 1112
Эмпиема субдуральная 1462
Эндартериит облитерирующий, туберкулезный менингоэнцефалит 1463
Эндоглин, преэклампсия 1197
Эндокринная неоплазия множественная
  тип 1 1311
    гиперпаратиреоз 1272
  тип 2 1312
    гиперпаратиреоз 1272
    медуллярная карцинома щитовидной железы 1269
    феохромоцитома 1309
Эндокринная опухоль
  G-белка сигнальный путь 1243
  коры надпочечников 1306, 1307
    аденома 1306, 1307
    карцинома 1307
  множественная эндокринная неоплазия 1311, 1312
    тип 1 1311
    тип 2 1312
  поджелудочной железы 1293–1295
    випома 1295
    гастринома 1294
    инсулинома 1293, 1294
    опухоль
      из α-клеток 1295
      из δ-клеток 1295
      карциноидная 1295
      секретирующая панкреатический полипептид 1295
  щитовидной железы 1262–1270
    аденома 1262–1264
    карцинома 1264–1270
Эндокринная система 1240–1313
  гипофиз 1240–1250
    анатомия 1240, 1241
  гормоны 1240
  кора надпочечников 1295–1307
    анатомия 1295
  мозговое вещество надпочечников 1307–1310
    анатомия 1295, 1307
  отрицательная обратная связь 1240
  паращитовидная железа 1271–1276
    анатомия 1271
  поджелудочная железа 1276–1295
    анатомия 1276, 1277
  шишковидная железа 1312, 1313
  щитовидная железа 1250–1270

анатомия 1250, 1251
Эндокринные нарушения 1239–1313
гипофиз 1241–1250
аденома гипофиза и гиперпитуитаризм 1242–1247
атипичная 1245
генетические нарушения 1242, 1243
гонадотропная 1242, 1247
инвазивная 1244
классификация 1242
клинические признаки 1245
кортикотропная 1242, 1246, 1247, 1296
лактотропная 1242, 1245, 1246
маммосоматотропная 1242, 1246
микроаденома и макроаденома 1242
морфология 1244, 1245
нефункционирующая 1242, 1244, 1247
соматотропная 1242, 1246
тиреотропная 1242, 1247
функционирующая 1242
эпидемиология 1242
гипопитуитаризм 1241, 1247, 1248
задняя доля гипофиза 1249
несахарный диабет 1249
синдром избыточной секреции антидиуретического гормона 1249
карцинома 1247
клинические проявления 1241
супраселлярная опухоль гипоталамуса 1249, 1250
кора надпочечников 1295–1307
гиперфункция 1295–1302
адреногенитальный синдром 1300–1302
гиперкортицизм 1296–1299
первичный гиперальдостеронизм 1299, 1300
инциденталома 1310
кисты 1310
миелолипома 1310
недостаточность 1302–1306
вторичная 1306
первичная
острая 1303
хроническая 1303–1306
причины 1302, 1303
синдром Уотерхауза–Фридериксена 1303, 1304
опухоли 1306, 1307
аденома 1306, 1307
карцинома 1307
множественная эндокринная неоплазия 1311, 1312
тип 1 1311
тип 2 1312
мозговое вещество надпочечников 1307–1310
феохромоцитома 1307–1310
паращитовидная железа 1271–1276
гиперпаратиреоз 1271–1275
вторичный 1274, 1275
первичный 1271–1274
гипопаратиреоз 1275
псевдогипопаратиреоз 1276
поджелудочная железа 1276–1295
опухоль 1293–1295
випома 1295
гастринома 1294
из α-клеток 1295
из δ-клеток 1295
инсулинома 1293, 1294
карциноидная 1295
секретирующая панкреатический полипептид 1295
сахарный диабет 1276–1293
гомеостаз глюкозы 1278–1280
диагностика 1276, 1277
классификация 1277, 1278
моногенные формы 1284, 1285
морфология 1286–1289
осложнения 1285–1287
патогенез 1280–1284
симптомы 1289–1293
эпидемиология 1276
шишковидная железа 1312, 1313
щитовидная железа 1250–1270
болезнь Грейвса 1252, 1258–1260
врожденные аномалии 1270
гипертиреоз 1251–1253
гипотиреоз 1253, 1254
кретинизм 1254
микседема 1254
зоб 1250, 1260–1262
дисморфогенетический 1253
диффузный нетоксический 1260, 1261
многоузловой 1260–1262
опухоли 1262–1270
аденома 1262–1264
карцинома 1264–1270
тиреоидит 1254
инфекционный 1255
определение 1254
подострый гранулематозный 1257
подострый лимфоцитарный 1257
Хашимото 1255, 1256
Эндолимфатический стромальный миоз 1174
Эндометрий
аденосаркома 1174
анатомия 1160
воспаление 1164
гиперплазия 1167, 1168
гистологические изменения во время менструального цикла 1160–1162
датировка 1161, 1162
дисфункциональное маточное кровотечение 1162, 1163
злокачественная смешанная мюллеровская опухоль 1173, 1174
изменения при приеме оральных контрацептивов 1164
карцинома 1169–1173
интраэпителиальная 1170, 1172
морфология 1170–1173
патогенез 1169
рак молочной железы 1217
серозная 1170–1173
течение заболевания 1173
тип I 1169, 1170
тип II 1169–1171
эндометриоидная 1169
эпидемиология 1169
полипы 1163, 1166, 1167
стромальная опухоль 1174
стромальный узелок 1174
функциональные нарушения 1162, 1163
эндометриоз и аденомиоз 1164–1166
Эндометриоз 1164–1166
метастатическая теория развития 1165
Эндометриоидная аденокарцинома 1170, 1171, 1179, 1184
Эндометриоидная аденофиброма 1184
Эндометриоидная карцинома 1170, 1171, 1184
Эндометриоидная опухоль яичников 1184, 1185
Эндометрит 1163, 1164
Эндоневрий 1416
Эндотелиальная дистрофия роговицы 1519
Эндофтальмит 1522
Эндоцервикальный полип 1153
Эндоцервикс 1141
Энтерохромаффинные клетки поджелудочной железы 1276
Энхондральная оссификация 1363
Энхондрома 1382, 1383
Энцефалит
вирус иммунодефицита человека 1467
вирусный 1464–1468
вызванный HSV-1 1464, 1465
вызванный вирусом *varicella zoster* 1465, 1466
герпетический 1464, 1465
лимбический, паранеопластический синдром 1505
Энцефаломиелит
аутоиммунный экспериментальный 1473
геморрагический некротизирующий острый 1475, 1476
перивенозный 1475
рассеянный острый 1475, 1476
Энцефаломиопатия митохондриальная 1490, 1492, 1493
лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды 1492
Энцефалопатия
боксеров посттравматическая 1451
Вернике 1493

гипертензивная 1456
гипоксическая диффузная 1452, 1453
губкообразная трансмиссивная 1470–1473
ишемическая диффузная 1452, 1453
некротизирующая подострая 1492
печеночная 1494
поликистозная 1447
Энцефалоцеле 1444
Эозинофильный цистит 1105
Эпендимальная грануляция 1442
Эпендимит гранулярный, нейросифилис 1464
Эпендимома 1499, 1500
миксопапиллярная 1499
Эпендимоциты, реакция на повреждение 1442
Эпидермальная гиперплазия веррукозная 1354, 1355
папилломатозная 1353, 1354
Эпидермальная инклюзионная киста 1327
Эпидермальная опухоль, предраковые поражения и злокачественные опухоли 1329–1334
актинический кератоз 1329, 1330
карцинома
базально-клеточная 1331–1334
плоскоклеточная 1330, 1331
Эпидермальный некролиз токсический 1341
Эпидермис 1316, 1317
Эпидермолиз буллезный 1346, 1349, 1350
пограничный 1349, 1350
Эпидидимит 1117, 1118
Эпидуральная гематома 1449, 1450
Эпидуральный абсцесс 1462
Эпилепсия миоклоническая с рваными красными мышечными волокнами 1492
Эпиневрий 1416
Эписпадия 1114
Эпителиальная киста 1327
инклюзионная яичника 1180
Эпителиальная опухоль доброкачественная 1326–1329
акантоз черный 1326, 1327
придатков кожи 1327–1329
себорейный кератоз 1326
фиброэпителиальный полип 1327
эпителиальная киста 1327
яичника 1179–1186
Эпителий молочных желез, гиперплазия 1212
Эпителиоидная злокачественная шваннома 1507
Эпифизарная дисплазия множественная 1364
Эритема
индуративная 1352
мультиформная 1341, 1342
узловая 1352
Эритродермия 1342
Эрозия 1318
Эстрогеновые рецепторы, рак молочной железы 1215, 1217, 1220, 1221, 1228, 1232
Эстрогены
воздействие и рак молочной железы 1217, 1220
менструальный цикл 1161, 1162
Этанол *см.* Этиловый спирт, токсическое влияние на центральную нервную систему
Этаноловая миопатия 1436
Этиловый спирт, токсическое влияние на центральную нервную систему 1494
Эутиреоидное состояние 1260

Ю

Ювенильный артрит
идиопатический 1396, 1397
ревматоидный 1396
Юкстакортикальная хондрома 1382

Я

Ядерный склероз хрусталика 1521
Язва
определение 1318
пептическая, синдром Золлингера–Эллисона 1294, 1295
разъедающая 1332
роговицы 1518
Ханнера 1106
Яичко и придатки 1116–1125
атрофия 1117
влагалищная оболочка, заболевания 1125
воспалительные заболевания 1117
врожденные аномалии 1116
крипторхизм 1116
опухоль 1119–1125
герминогенная 1119, 1121–1124
классификация и патогенез 1119, 1120
клинические признаки 1120
несеминомная 1120
желточного мешка 1122, 1123
тератома 1123
хориокарцинома 1123
эмбриональная карцинома 1122
семинома 1121
сперматоцитная 1122
смешанная 1124
факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность 1119
гонадобластома 1125
лимфома 1125
стромы полового тяжа 1124
семенного канатика и паратестикулярная 1119
перекрут 1118
регрессивные изменения 1117
сосудистые заболевания 1119
Яичники 1177–1192
анатомия 1140
беременность 1192
гипертекоз стромальный 1178
киста инклюзионная 1177
зародышевая 1180
кортикальная 1180
мезотелиальная 1180
эпителиальная 1180
поликистозные 1177, 1178
развитие 1140, 1141
сеть 1140
опухоль 1178–1192
Бреннера 1185, 1186
герминогенная 1179, 1180, 1186–1189
гранулезо-текаклеточная 1189, 1190
дисгерминома 1188
желточного мешка 1188, 1189
из зародышевых клеток 1179, 1180, 1186–1189
из клеток Сертоли и Лейдига 1191
классификация 1178, 1179
клиническое течение, выявление и профилактика 1186
метастатическая 1179, 1180, 1192
микропапиллярная 1181, 1182
муцинозная 1183, 1184
переходно-клеточная 1186
поверхностного эпителия 1179–1186
пограничная серозная 1181, 1182
происхождение 1180
светлоклеточная 1185
серозная 1181–1183
стромы полового тяжа 1179, 1180, 1189–1192
текома 1190, 1191
тератома 1187, 1188
кистозная 1186
фиброма 1190, 1191
фибротекома 1190
хориокарцинома 1189
цистаденокарцинома 1179
муцинозная 1183
серозная папиллярная 1182, 1183
цистаденома
муцинозная 1183
серозная 1181, 1182
цистаденофиброма 1185
частота 1179
эндодермального синуса 1188, 1189
эндометриоидная 1184, 1185
эпидемиология 1178

Научное издание

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

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО РОББИНСУ И КОТРАНУ

Том 3

Научные редакторы перевода
Е.А. Коган, Р.А. Серов, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

Перевод с английского
Ю.С. Глянцева, Д.А. Гольбин, Е.А. Дубова, А.С. Маркова, Л.В. Москвина, К.А. Павлов

Редакторы
Л.А. Агадулина, Ю.С. Глянцева, Н.Ф. Михайлова, Н.В. Тимакова

Корректор
М.И. Абросимова

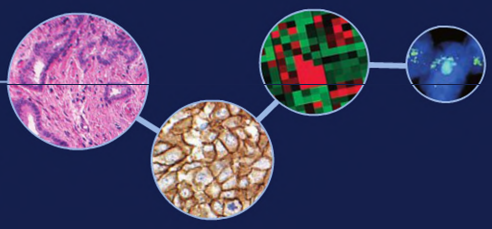
Верстка
А.А. Баранова

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. 62,5.

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 978-5-98657-056-3